Московский государственный университет
имени М. В. Ломоносова

Химический факультет

Кафедра органической химии

Лаборатория физической органической химии

Хромов Георгий Алексеевич

Комплексы галлия на основе тридентатных лигандов. Синтез и свойства

Дипломная работа

Научные руководители:

д. х. н., профессор С. С. Карлов

к. х. н., инженер С. В. Тимофеев

к. х. н., с. н. с. А. К. Беркович

Москва 2023

Содержание

1. Введение **3**

2. Обзор литературы **5**

2.1. Полиэфиры **5**

2.1.1. Общая характеристика 5

2.1.2. Синтез модифицированных полиэфиров 9

2.2. Комплексы галлия в ROP **13**

2.3. Наночастицы полимеров **29**

2.3.1. Общая характеристика 29

2.3.2. Методы получения наночастиц 29

3. Обсуждение результатов **34**

3.1. Синтез лигандов **34**

3.1.1. Синтез лигандов ONO-типа 34

3.1.2. Синтез лигандов NNN-типа 38

3.2. Синтез комплексов галлия **42**

3.2.1. Синтез комплексов галлия на основе лигандов ONO-типа 42

3.2.2. Синтез комплексов галлия на основе лигандов NNN-типа 46

3.3. Полимеризация циклических сложных эфиров (ROP) **49**

3.4. Формирование полимерных наночастиц **54**

4. Выводы **60**

5. Экспериментальная часть **61**

5.1. Синтез лигандов **62**

5.1.1. Синтез лигандов ONO-типа 62

5.1.2. Синтез лигандов NNN-типа 74

5.2. Синтез исходных фенолов **76**

5.3. Синтез бензилбромидов **77**

5.4. Синтез комплексов **78**

5.4.1. Синтез хлоридных комплексов галлия на основе ONO-лигандов 78

5.4.2. Синтез хлоридных комплексов галлия на основе NNN-лигандов 84

5.4.3. Взаимодействие хлоридных ONO-комплексов галлия с трет-бутилатом калия 85

5.4.4. Взаимодействие хлоридных NNN-комплексов комплексов галлия с трет-бутилатом калия 87

5.5. Синтез и полимеризация γ-бензилокси-ε-капролактона **87**

6. Список литературы **90**

1. Введение

В последнее время наблюдается активный рост исследований в области так называемых биоразлагаемых полимеров — полимеров, способных разлагаться нацело в различных природных средах под действием ферментов на малые нетоксичные молекулы. Нетоксичность продуктов распада обуславливает биосовместимость этих полимеров с организмом человека. Среди подобных полимеров особое место занимают синтетические полимеры на основе циклических сложных эфиров, в частности полилактид, поли(ε-капролактон), и т.п. Данные полимеры благодаря своей биоразлагаемости и несмотря на свою относительно высокую стоимость уже сейчас находят свое применение в различных отраслях медицины в качестве шовного материала, хирургических нитей, волокнистых конструкций для клеточной инженерии. Потенциально крайне важным применением должно стать использование этих полимеров в качестве материалов для адресной доставки и контролируемого высвобождения лекарственных средств. Полимеры в качестве контейнеров могут использоваться как макрообъекты, так и в виде наночастиц. Важнейшей характеристикой биоразлагаемых полимеров является скорость разложения, которая с одной стороны зависит от среды, а с другой – от структуры полимера. Варьируя молекулярную массу полимера, его химическую структуру, то есть используя сополимеры мономеров, содержащих различные заместители можно добиваться контролируемой скорости разложения полимера в различных органах человеческого тела, что позволяет решать проблему адресной доставки биологически активных соединений, а также за счет наличия функциональных заместителей в полимере более эффективно связывать с контейнером лекарственные средства.

Одна из основных задач, стоящих в настоящее время перед исследователями — синтез полимеров циклических сложных эфиров с различной структурой. Синтезируют такие полимеры, как правило, при помощи полимеризации с раскрытием цикла (ROP) действием на мономер или смесь мономеров различных инициаторов, в подавляющем большинстве своем являющихся металлокомплексами. В настоящее время в промышленности используется практически единственный инициатор – бис(октаноат) олова (II), который несмотря на очень удачные характеристики для использования в ROP для синтеза гомополимеров в промышленных условиях, обладает существенным недостатком, затрудняющим дальнейшие использование полученных полимеров в медицине, а именно достаточно высокой токсичностью, а метод синтеза не позволяет полностью удалить инициатор из полимерного продукта. Кроме того, для синтеза сополимеров, особенно из мономеров, содержащих функциональные группы, использование бис(октаноат) олова (2+) не столь эффективно.

Следовательно, важной задачей остается поиск новых инициаторов на основе менее токсичных металлов, которые могут позволить получать полимеры с заданными свойствами,

в том числе позволяющими формировать из синтезированных полимеров стабильные наночастицы.

Целью данной дипломной работы стал синтез комплексов галлия на основе тридентатных лигандов ONO- и NNN-типов, использование их в качестве инициаторов ROP циклических мономеров, а также получение из этих полимеров наночастиц и определение их свойств.

2. Обзор литературы

2.1. Полиэфиры

2.1.1. Общая характеристика

Алифатические полиэфиры представляют собой полимеры, содержащие в основной цепи сложноэфирную группу. Среди них традиционно выделяют такие полиэфиры, как поли(ε-капролактон) (ПКЛ), полилактид (ПЛА), поли(лактид-ко-гликолид) (ПЛГА), полипропиленкарбонат (ППК) (**рис. 1**). Они обладают полезными механическими и оптическими свойствами, и более того, являются биоразлагаемыми и биосовместимыми полимерами. Благодаря таким характеристикам материалы из них могут применяться в качестве материалов для создания швов, костных имплантов, использоваться для тканевой инженерии и систем доставки лекарственных препаратов [1].

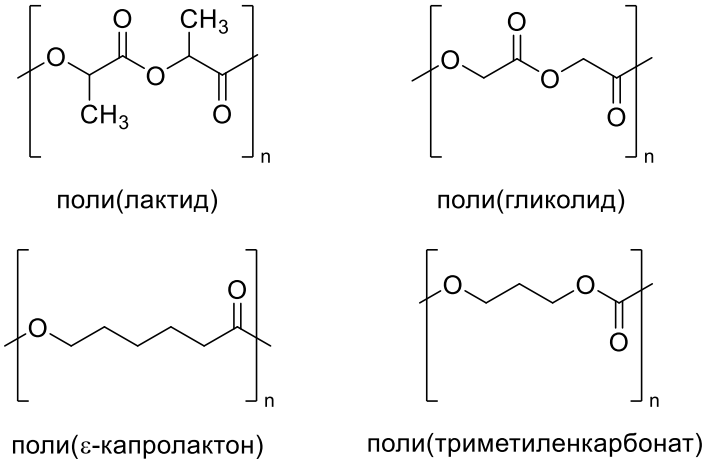


Рис. 1. Примеры наиболее распространенных алифатических полиэфиров

Существует два основных метода синтеза вышеописанных полиэфиров: поликонденсация и полимеризация с раскрытием цикла (*ring-opening polymerization*, далее ROP).

Поликонденсация представляет собой процесс синтеза полиэфиров из соответствующих гидроксикарбоновых кислот (ПКЛ, ПЛА, ПЛГА) [2-4] или диолов и органических карбонатов (ППК) [5]. Например, ПКЛ получают поликонденсацией расплава 6-гидроксигексановой кислоты в отсутствии катализатора при 80-150 °C, используя пониженное давление для удаления воды, образующейся в реакции, что способствует смещению равновесия в сторону образования полимера (**схема 1**) [2]. Однако, большим недостатком поликонденсации является то, что получаемые в результате полиэфиры обладают низкими молекулярными массами и высокой дисперсностью. Вследствие этого второй метод синтеза полиэфиров, ROP, является наиболее предпочтительным, мы разберем его подробнее.

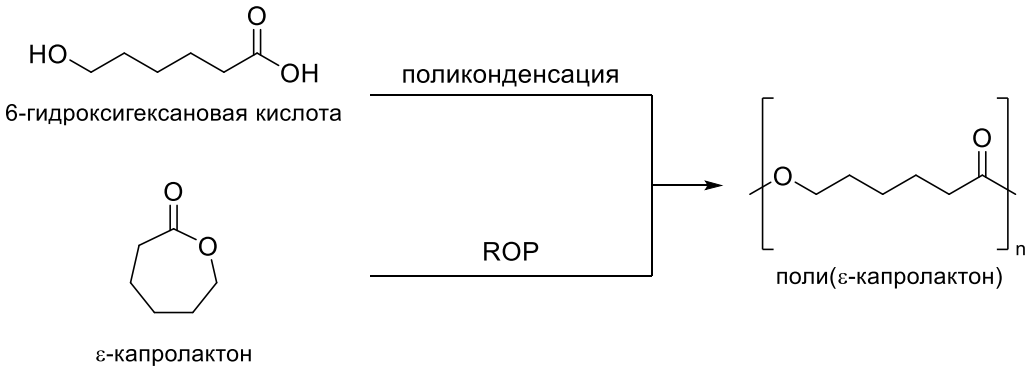


Схема 1. Методы получения полиэфиров на примере ПКЛ: поликонденсация 6-гидроксигексановой кислоты и ROP ε-капролактона.

ROP представляет собой полимеризацию эфиров (**рис. 2**) под действием различных инициаторов (**схема 1**). В качестве инициаторов ROP могут использоваться как органические реагенты, так и различные металлорганические комплексы, причем применение последних является глобальной тенденцией в данной области.

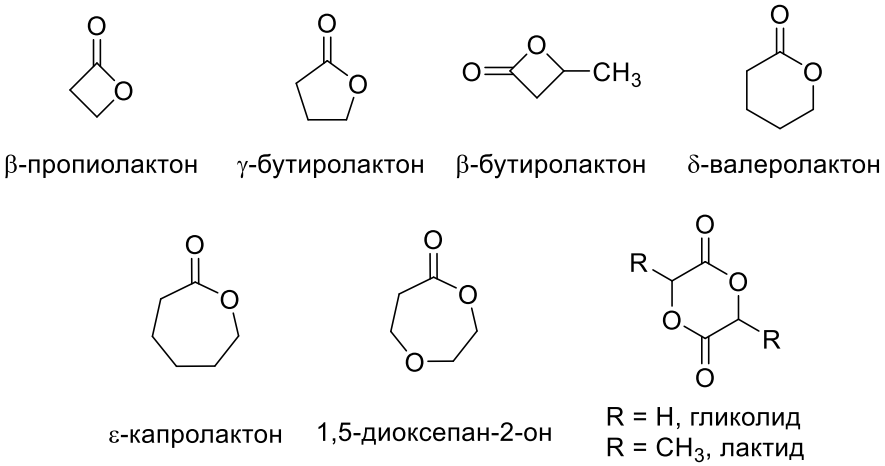


Рис. 2. Примеры некоторых циклических мономеров, участвующих в ROP [6]

В общем случае, комплекс можно представить в виде двух частей [M]-[Nu], где [M] — фрагмент, состоящий из атома металла (кислоты Льюиса), окруженного хелатным лигандом, а [Nu] — нуклеофильный фрагмент, связанный с металлом и являющийся лабильной группой, которая может легко отщепляться от этого металла. Чаще всего это алкоксидные или амидные группы (OR или NR_2). Для ROP, которая катализируется такими комплексами, принят общий механизм «координации-внедрения» (**схема 2**) [7].

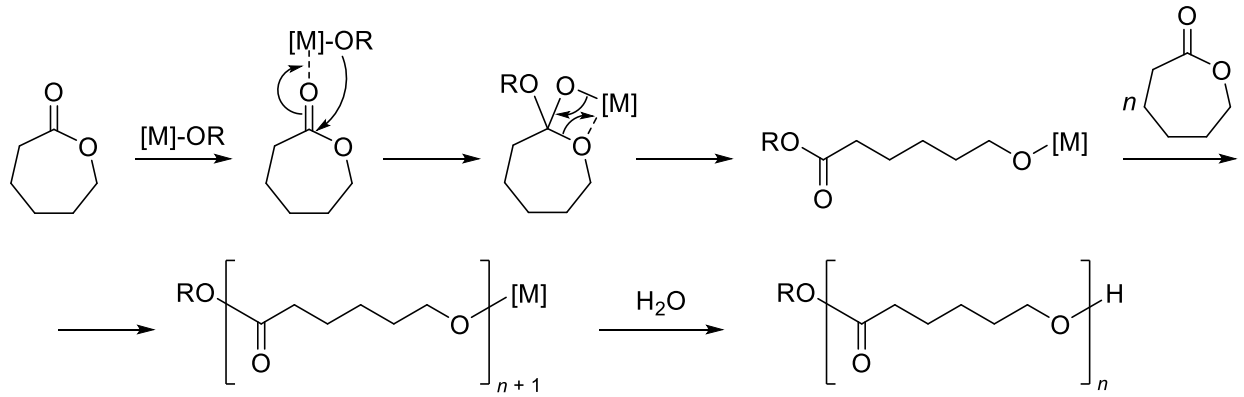


Схема 2. Пример механизма «координации-внедрения» («coordination-insertion») в ROP ε-капролактона [7]

На первой стадии происходит координация металлоцентра [M] комплекса с карбонильным атомом кислорода сложноэфирной группы лактона. Затем внутренний нуклеофил комплекса (например, OR) переносится с атома металла к электрофильному атому углерода сложноэфирной группы, при этом связь между [M] и карбонильным атомом кислорода становится ковалентной. Далее происходит раскрытие цикла мономера с образованием концевого фрагмента (ROC=O), а [M] координируется по новому атому кислорода в кольце мономера. В результате такого процесса металлоцентр снова становится ковалентно связанным с кислородным атомом новой алкоксидной группы, которая затем также выступает в роли нуклеофила и участвует в росте цепи. По окончании полимеризации фрагмент, содержащий металл, удаляется при помощи гидролиза.

Исходя из схемы этого механизма, можно утверждать, что строение хелатного лиганда, а также природа как каталитического центра (т.е. металла), так и нуклеофильного фрагмента будут оказывать заметное влияние на весь процесс ROP в целом.

В литературе представлен целый набор всевозможных комплексов с самыми различными лигандами, способных инициировать ROP. Стоит отметить, что, как правило, это комплексы оксофильных металлов, обладающих ярко выраженными свойствами кислот Льюиса. Среди них комплексы щелочных [8-10] и щелочноземельных металлов [11-13], комплексы металлов главных подгрупп [14-18], ранних переходных металлов [19-21], лантаноидов [22-24] и даже актиноидов [25, 26]. Примеры некоторых из них приведены на **рис. 3**. Комплексы могут быть как моно-, так и полиядерными, иметь мостиковую структуру, а также содержать сразу несколько различных металлов.

Такое значительное многообразие структурных возможностей позволяет синтезировать инициаторы с тонко настраиваемой активностью и проводить ROP с высоким контролем параметров полимеров (молекулярная масса, молекулярно-массовое распределение (ММР), тактичность) и тем самым дает возможность получать полиэфиры с

желаемыми характеристиками. Все это делает ROP одним из наилучших способов получения полиэфиров из циклических мономеров при помощи металлорганических комплексов.

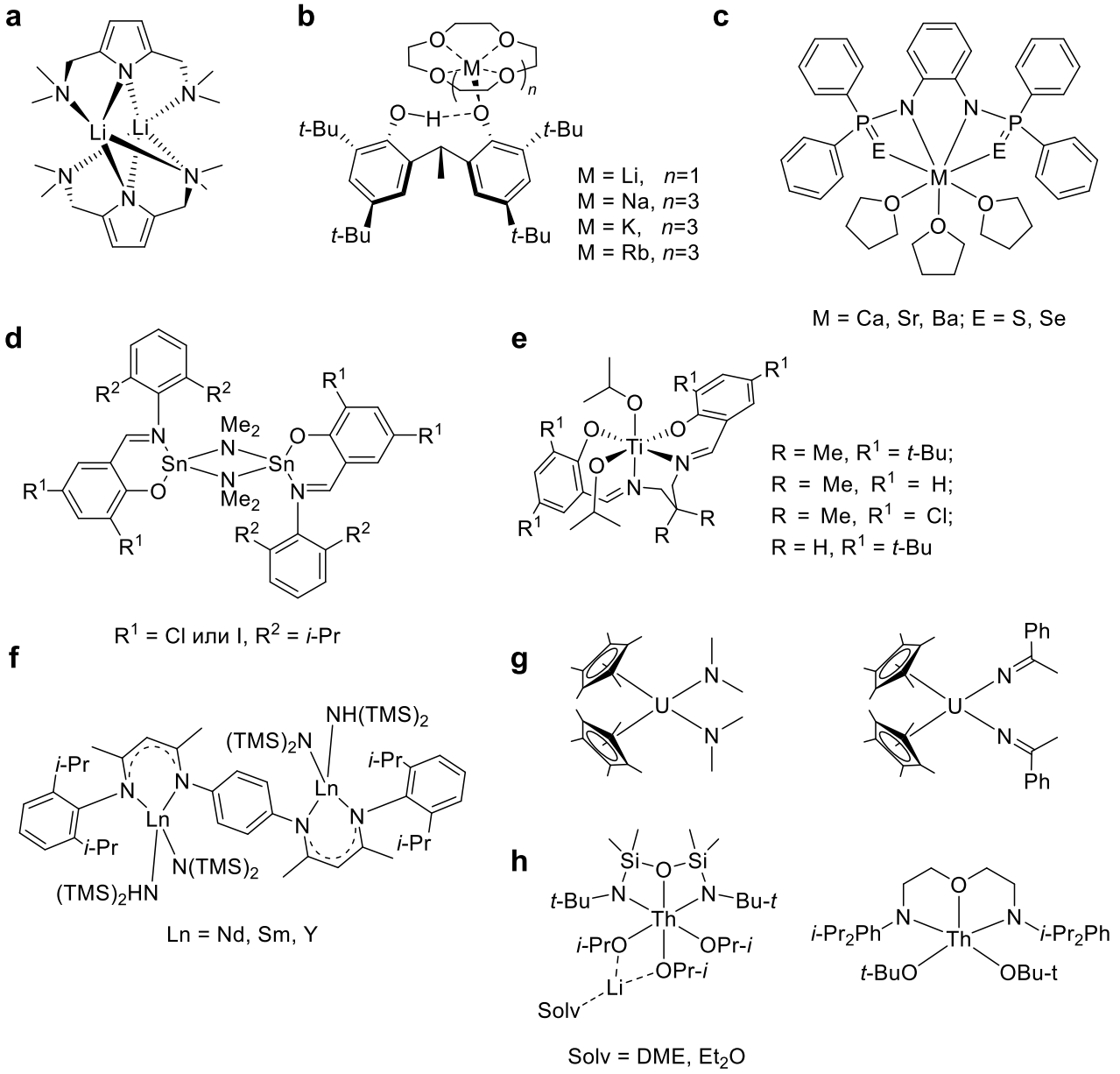


Рис. 3. Примеры структур комплексов, инициирующих полимеризацию с раскрытием цикла сложных эфиров. Комплексы лития и щелочных металлов (**a**, **b**) [8, 9], щелочноземельных металлов (**c**) [11], олова (**d**) [17], титана (**e**) [19], лантаноидов, иттрия (**f**) [24] и актиноидов (**g**, **h**) [25, 26]

2.1.2. Синтез модифицированных полиэфиров

Помимо «традиционных» полиэфиров и их сополимеров, получаемых из вышеописанных циклических мономеров, имеется повышенный интерес к поиску новых модифицированных полиэфиров. Модификация заключается в получении полиэфиров, содержащих различные боковые заместители в основной цепи. Возможен синтез модифицированных полиэфиров, содержащих заместители самой разной природы: полярные группы, различные ароматические или алкильные группы, а также заместители с кратными связи (винил, аллил, пропаргил) [27]. Поскольку полиэфиры являются гидрофобными и не содержат какой-либо функции, кроме сложноэфирной группы, введение функциональных групп может значительно повлиять на макроскопические свойства полимеров. Использование таких функционализированных полимеров особенно важно для применения в медицине, например, в качестве получения лекарственных форм пролонгированного действия [28]. Так, можно значительно повысить гидрофильность полимера введением в основную цепь полярных OH- и NH_2-групп, наличие которых критично, например, при получении наночастиц из таких полиэфиров, так как сильно влияет на их стабильность по отношению к различным факторам среды, в частности ферментам [29].

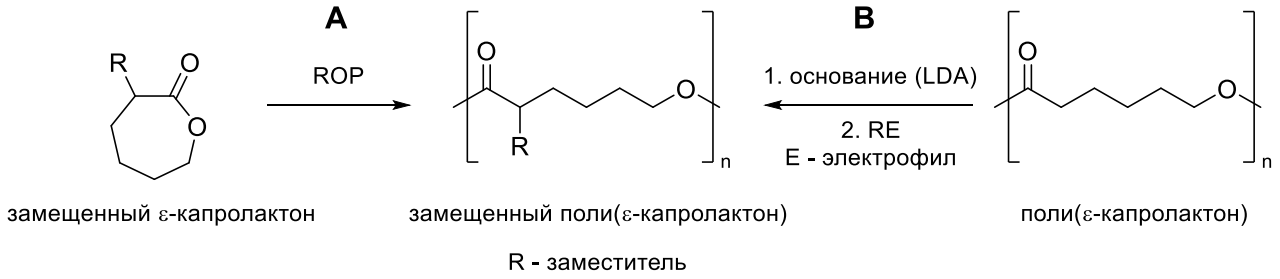


Схема 3. Основные стратегии в синтезе алифатических полиэфиров с боковыми функциональными группами [27]

Существуют две основные стратегии в получении модифицированных полиэфиров [27].

Первая из них заключается в том, что фундамент для будущего полимера изначально закладывается в мономере путем его предварительной модификации (**схема 3А**). Затем получают соответствующий полимер, после чего в результате несложных полимераналогичных превращений выделяют желаемый модифицированный полиэфир. Примеры таких функционализированных мономеров представлены на **рис. 4**, **5**. Довольно часто присутствие в мономере чувствительных к условиям ROP групп (гидрокси- и аминогрупп, карбонильных групп и т.п.) вызывает необходимость произвести их защиту, которую удаляют после проведения полимеризации. При этом очень важно использовать подходящие защитные группы, удаление которых протекает при таких условиях, когда не

происходит разрыва сложноэфирных связей и значительной деструкция полиэфиров. Например, весьма удобно использовать бензильную (Bn), бензилоксикарбонильную (Cbz), *трет*-бутилоксикарбонильную (Boc), ацетальную защитные группы, так как они удаляются в мягких или специфичных условиях без затрагивания основной цепи, тогда как силильные группы довольно стабильны и их удаление может привести к частичному разложению полиэфира. Так, в работе [30] ПКЛ с содержанием более 50 мол. % γ-триэтилоксигруппы (Et_3SiO-) оказалось невозможным количественно превратить в ПКЛ с OH-группой без заметного разрушения полимера.

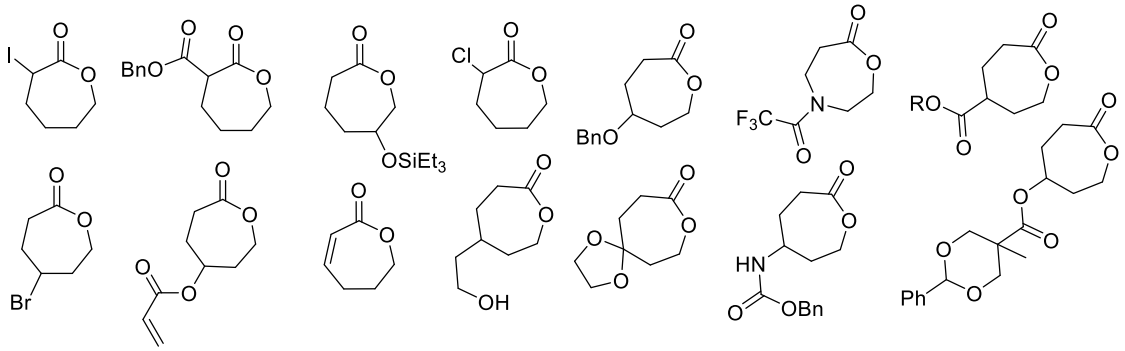


Рис. 4. Функционализированные ε-капролактоны, участвующие в ROP [1].

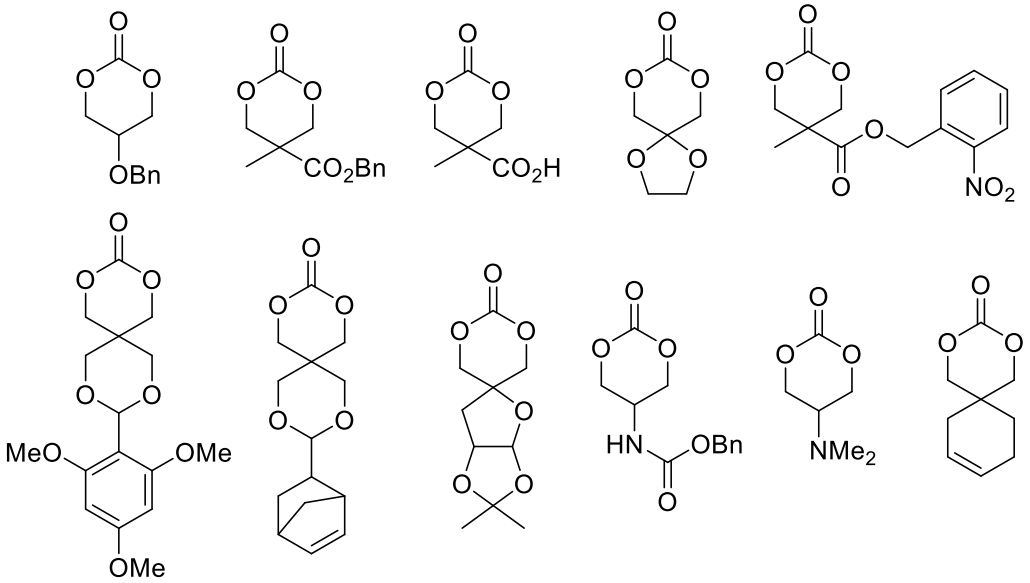


Рис. 5. Функционализированные триметиленкарбонаты, участвующие в ROP [31].

В дальнейшем, после удаления защиты, функциональные группы также можно модифицировать. Наглядным примером [32] такой модификации является введение азидной группы с последующим проведением циклоприсоединения («клик-реакции») с различными алкинами (**схема 4**), что позволяет синтезировать самые разнообразные полимеры.

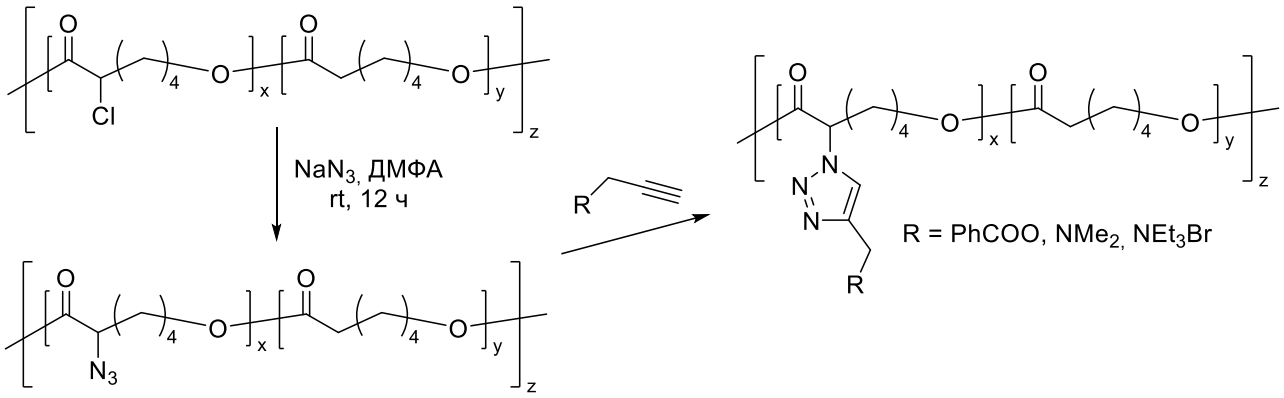


Схема 4. Модификация боковой азидной группы ПКЛ «клик-реакцией» [32]

Довольно интересно введение в цепь акцепторов Михаэля (акрилового фрагмента) для дальнейшей реакции с различными нуклеофилами [33], что, в свою очередь, тоже дает возможность сильно изменять структуру полиэфиров (**схема 5**).

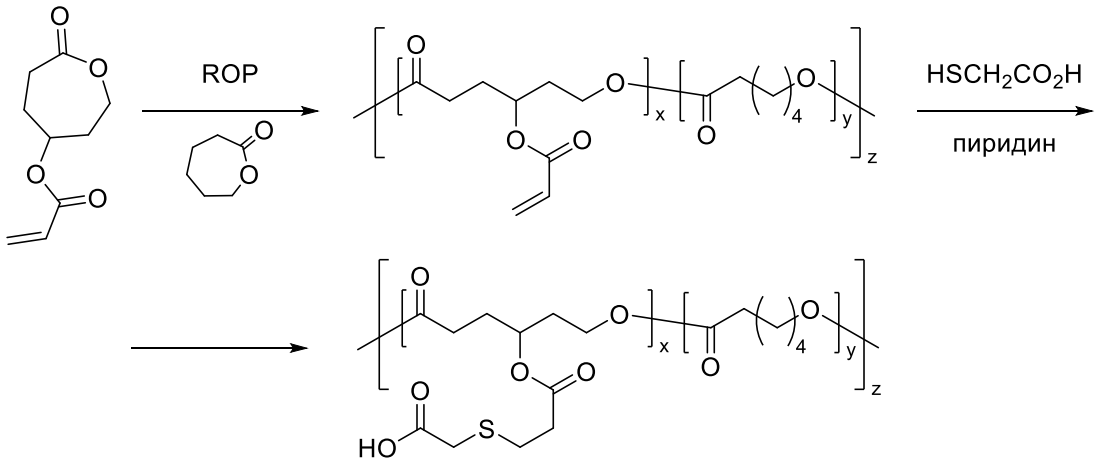


Схема 5. Модификация бокового акрилового фрагмента ПКЛ присоединением по Михаэлю [33]

Вторая стратегия (**схема 3В**) основана на наличии в цепи сложноэфирной группы, благодаря чему возможно вводить заместители в α-положение путем генерирования карбаниона под действием оснований и проведения последующей реакции с разными электрофилами. Среди них могут быть алкил- и ацилгалогениды, галогены, карбонильные соединения, углекислый газ, сверхтяжелая (тритиевая) вода (для введения радиоактивной метки) (**схема 6**) [27, 34]. К сожалению, данная стратегия в значительной степени ограничена из-за протекания неизбежного процесса разрыва цепи, который конкурирует с реакцией металлирования.

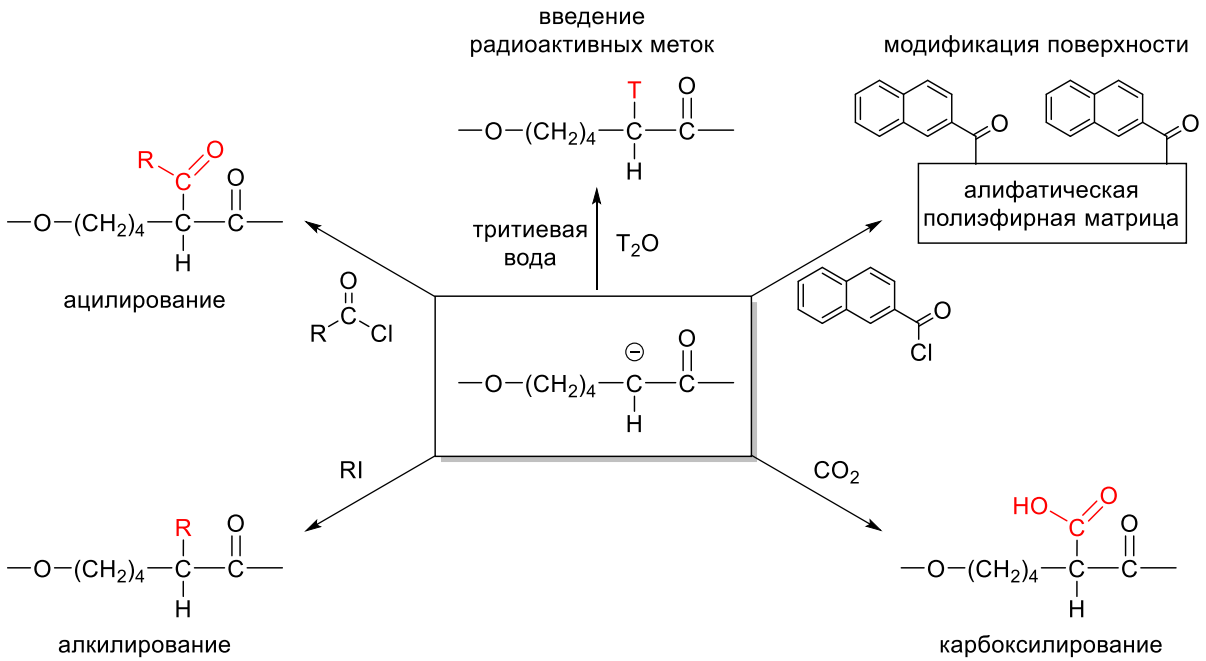


Схема 6. Проведение различных полимераналогичных превращений ε-капролактона [34].

Также возможно комбинирование описанных выше стратегий, что еще больше расширяет синтетические возможности в получении новых полиэфиров.

Таким образом, сочетая несколько стратегий введения различных функциональных групп с проведением полимеризации смеси различных мономеров, можно осуществлять синтез гомо- и сополимеров различного состава, тем самым добиваясь значительного изменения свойств по сравнению с исходными немодифицированными полиэфирами.

2.2. Комплексы галлия в ROP

В настоящее время наблюдается повышенный интерес к производству биосовместимых полиэфиров, как уже упоминалось выше, путем ROP циклических сложных эфиров при помощи различных комплексов металлов. Однако, многие специалисты обращают внимание на следующую проблему. На данный момент в промышленности в качестве инициатора в основном используется 2-этилгексаноат олова (II) ($Sn(Oct)_2$), что является существенным недостатком с точки зрения применения получаемых с его помощью полиэфиров в медицинских целях ввиду высокой токсичности соединений олова. Более того, несмотря на доступность и стабильность $Sn(Oct)_2$, он не обладает высокой активностью или хорошим контролем над параметрами ROP. По этой причине необходимо проводить поиск новых активных инициаторов, содержащих металлы, которые будут безопасны как для человеческого организма, так и для окружающей среды.

Одним из таких металлов, обладающих биосовместимостью и проявляющих низкую токсичность, является галлий. Соединения галлия являются привлекательными объектами изучения в рамках координационной химии, поскольку они представляют собой кислоты Льюиса, в которых координационное число галлия может достигать шести. Все это говорит о богатом структурном разнообразии производных галлия, благодаря чему они находят применение в самых различных областях. К примеру, органические соединения галлия используются в производстве полупроводниковых материалов для создания газовых детекторов [35] и солнечных батарей [36], а также в медицине в качестве препаратов для диагностики и терапии онкологических заболеваний [37, 38]. Кроме того, известно множество примеров катализа комплексами галлия различных реакций: эпоксидирования алкенов [39, 40], гидросилилирования [41], реакций с активацией спиртов [42], циклизации алкенов и алкинов [43].

Таким образом, благодаря всем вышеперечисленным свойствам производных галлия использование их в качестве инициаторов ROP весьма перспективно.

К примеру, в работе [44] использовали комплексы галлия с бидентантными лигандами на основе 8-гидроксихинолинов в качестве инициаторов полимериизации *рац*-лактида. Комплексы **Ia** и **Ib** синтезировали реакцией хлорида галлия $GaCl_3$ в толуоле с соответствующим 8-гидроксихинолином при комнатной температуре **(схема 7**). Их структуры были подтверждены методами ЯМР-спектроскопии, а структура **II** была также подтверждена методом РСА. Структура этого комплекса представляет собой тригональную бипирамиду и имеет C_2-симметрию с осью, проходящей через атомы галлия и хлора.

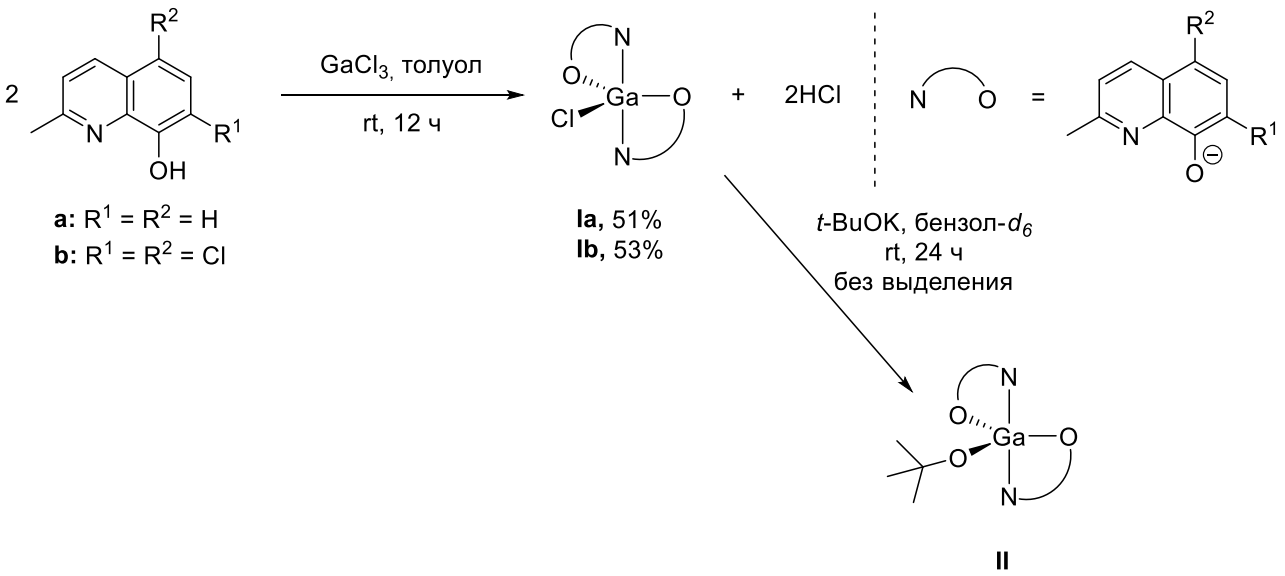


Схема 7. Синтез хлоридных и алкоксидных комплексов галлия на основе 8-гидроксихинолинов

Однако, как указывают авторы, полученные хлоридные комплексы оказались не активны в полимеризации *рац*-лактида (1 М раствор в ТГФ, 25 °С), что, как они считают, связано с более высокой энергией связи Ga–Cl (481 кДж/моль) по сравнению с Ga–O (285 кДж/моль). По этой причине, ими были проведены попытки синтеза алкоксидных и амидных комплексов галлия путем реакции исходных хлоридных комплексов с *трет*-бутилатом, этилатом или бис(триметилсилил)амидом калия в толуоле или бензоле-d_6. Тем не менее, авторам не удалось выделить данные комплексы, что, как они отмечают, связано с их крайне низкой стабильностью, поэтому их генерировали *in situ* перед полимеризацией. Например, в случае с *трет*-бутилатом калия при помощи ^{1}H ЯМР-спектроскопии было установлено, что в результате реакции образовалась смесь желаемого комплекса и побочного продукта, который удалось выделить и исследовать при помощи РСА. Оказалось, что выделенное соединение представляет собой димерный комплекс состава $[(L_2Ga)_2(\mu\text{-}O)]$, содержащий мостиковый атом кислорода, который образовался в результате окисления целевого алкоксидного комплекса. Этот факт лишь подтверждает вышеупомянутый тезис о низкой устойчивости подобных соединений.

Впрочем, комплекс **II** удалось зафиксировать при проведении эксперимента ЯМР и охарактеризовать методом РСА. Структура полученного комплекса схожа с аналогичным хлоридным, однако она более искажена из-за наличия объемной *трет*-бутоксильной группы.

Интересно отметить, что, в свою очередь, алкоксидный комплекс **II**, получаемый *in situ* добавлением к смеси эквивалетнтного количества *трет*-бутилата калия, уже проявляет некоторую умеренную активность в ROP *рац*-лактида ([LA]/[I] = 100:1, 1 М, толуол, 75 °С, 51 ч, конверсия 96%,). В результате полимеризации был получен ПЛА с высоким показателем

изотактичности (P_m = 0.70) и низкой дисперсностью (M_w/M_n = 1.25), что немного лучше по сравнению с аналогичным алюминиевым комплексом. Такая повышенная активность соединений галлия предположительно объясняется его более низкой кислотностью по Льюису, что приводит к образованию более слабой и лабильной связи между атомом галлия и алкоксидным фрагментом.

Также в этой работе синтезировали аналогичные алкильные комплексы галлия (**схема 8**) действием триметилгаллия на соответствующий лиганд в толуоле. Были получены как монометильный **IIIb**, так и диметильные **IVa, IVb** комплексы при кипячении и при комнатной температуре соответственно. Выходы у диалкильных производных **IVa** и **IVb** довольно высокие (74% и 87% соответственно), тогда как у монометильного выход низкий (25%). Данные комплексы участвовали в полимеризации ПЛА с добавлением в качестве соинициатора изопропилового спирта ([LA]/[*i*-PrOH]/[I] = 100:1:1) для образования активного алкоксидного аналога.

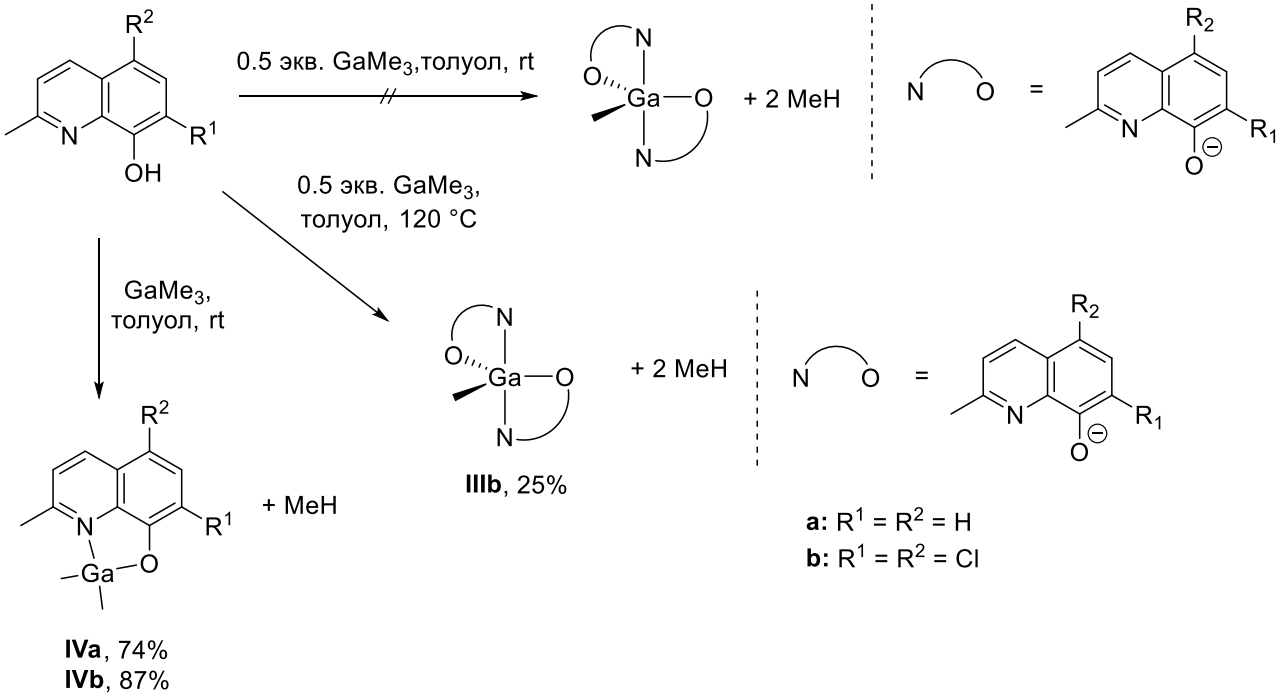


Схема 8. Синтез алкильных комплексов галлия на основе 8-гидроксихинолинов

В итоге комплекс **IIIb** оказался неактивным, что связано с его неспособностью образовывать активные инициирующие частицы алкоксида. Это было подтверждено методом ЯМР при проведении реакции в ампуле между **IIIb** и небольшим избытком изопропилового спирта. Напротив, монолигированные соединения **IVa, IVb** были активными инициаторами ROP лактида в аналогичных условиях. Полимеризация с их использованием проходит несколько быстрее (конверсия 92%, 45 ч и 96%, 38 ч), чем в случае инициатора **II**. Тем не менее, в их случае получаются лишь атактичные ПЛА.

В другой работе [45] рассматривались алкильные комплексы галлия, алюминия и индия на основе замещенных саленов. Салены представляют собой огромный класс доступных тетрадентатных лигандов. Они являются продуктами присоединения различных диаминов к производным салицилового альдегида (**схема 9**).

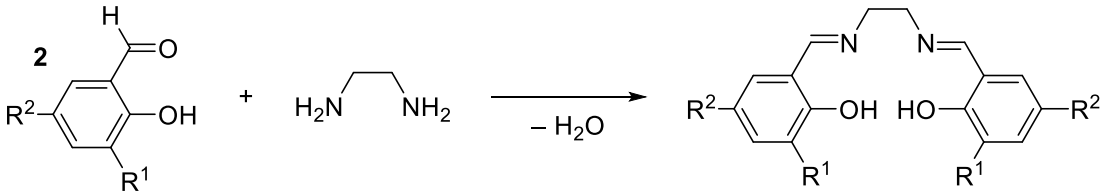


Схема 9. Общий синтез саленовых лигандов

Конкретно в этой работе получали саленовые лиганды, содержащие различные заместители в ароматическом кольце, с использованием хиральных аминов (1,2-дифенилэтан-1,2-диаминов) (**схема 10**).

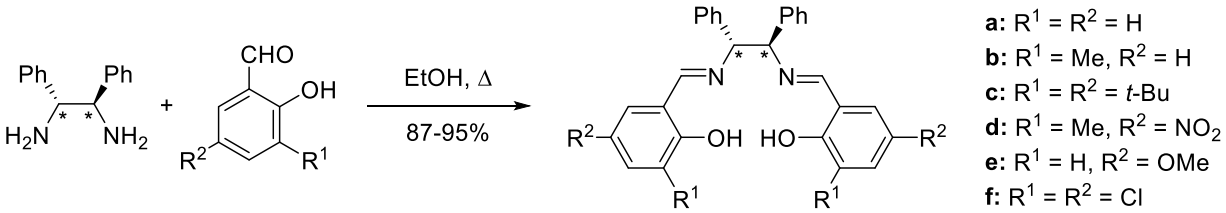


Схема 10. Синтез саленовых лигандов с хиральными диаминами

Синтез галлиевых комплексов проводили при помощи реакции 1 или 2 экв. трис((триметилсилил)метил)галлия [$Ga(CH_2SiMe_3)_3$] с соответствующими саленами в толуоле при 100 °C (**схема 11**). Выделенные комплексы были охарактеризованы с помощью ЯМР-спектроскопии и элементного анализа, также была установлена структура для комплекса **Vb** при помощи РСА. Данное соединение представляет собой биядерный комплекс, в котором оба атома галлия имеют искаженное тетраэдрическое окружение. Связи Ga–C, Ga–O и Ga–N имеют характерные для них длины, а двугранный угол мостикового фрагмента составляет 50.3°. Интересно отметить, что в случае с галлием независимо от различных заместителей в лиганде и соотношения реагентов удалось выделить только биядерные комплексы, в отличие от комплексов алюминия и индия, где, помимо биядерных, наблюдалось образование моноядерных комплексов с пирамидальным окружением. Как указывают авторы, это связано с повышенной термодинамической стабильностью хелатного фрагмента Ga(алкил)$_2$.

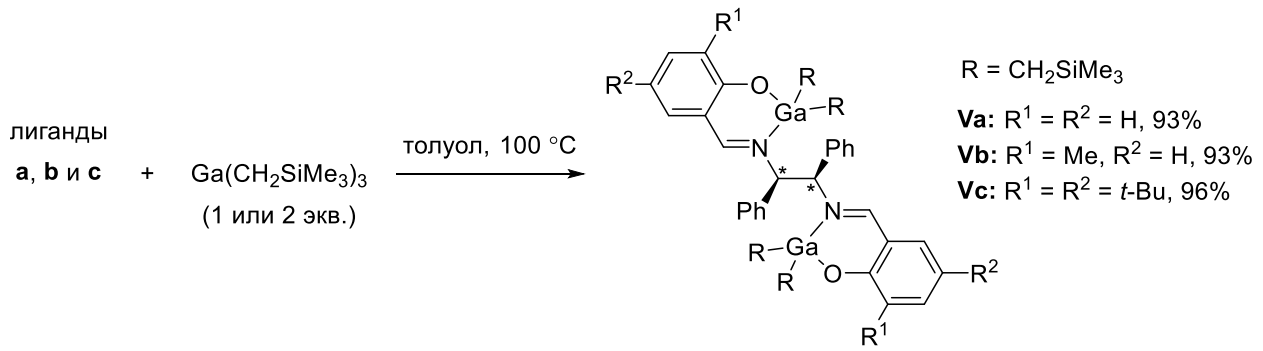


Схема 11. Синтез алкильных комплексов галлия на основе хиральных саленов

Все биядерные комплексы галлия **Va-Vc** катализировали ROP *рац*-лактида при 70–100°C в толуоле, при этом, несмотря на наличие хиральности в мостиковом фрагменте лиганда, они не показывали никакого стереоконтроля (P_m < 0.60), что также характерно для аналогичных комплексов алюминия и индия.

В отличие от предыдущей работы в следующей [46] были получены разнообразные моноядерные комплексы галлия также на основе саленовых лигандов с различными заместителями (**рис. 6**).

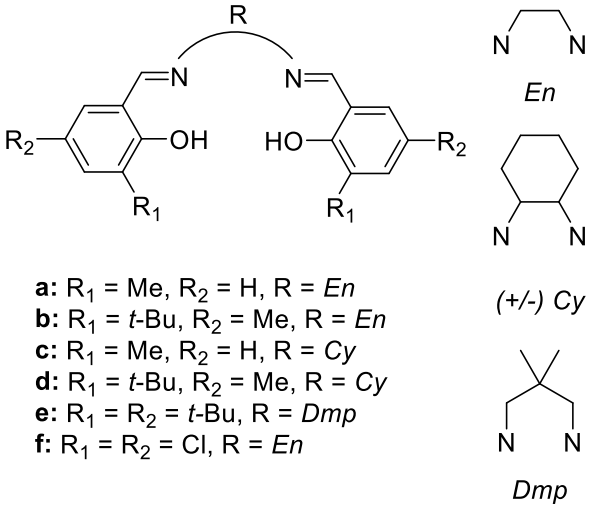


Рис. 6. Саленовые лиганды с различными заместителями

Варьировали заместители как в ароматическом кольце саленов, так и в их мостиковом фрагменте. Были проведены попытки получить моноядерные алкильные комплексы галлия обработкой саленовых лигандов **a**–**f** стехиометрическим количеством триметилагаллия при различных условия, однако, в отличие от алюминиевых аналогов, продуктами реакции была сложная смесь соединений, которая исключала возможность их дальнейшего использования. Напротив, замена в синтезе триалкил галлия на более нуклеофильный димер трис(диметиламино)галлия $[Ga(NMe_2)_3]_2$ позволила выделить амидные монометаллические производные **VIb-VId**, **VIf** при комнатной температуре (**схема 12**, **путь А**). Данные соединения были плохо растворимы в обычных органических растворителях, из-за чего они были охарактеризованы лишь методом ЯМР ^{1}H, но не ^{13}C. Также их состав был подтвержден

элементным анализом и получением из них алкоксидных производных действием эквивалентна бензилового спирта в дихлорметане при –35 °C (**схема 12, путь B**), структуры последних (**VIIa, VIId и VIIe**) были однозначно установлены при помощи РСА и ЯМР.

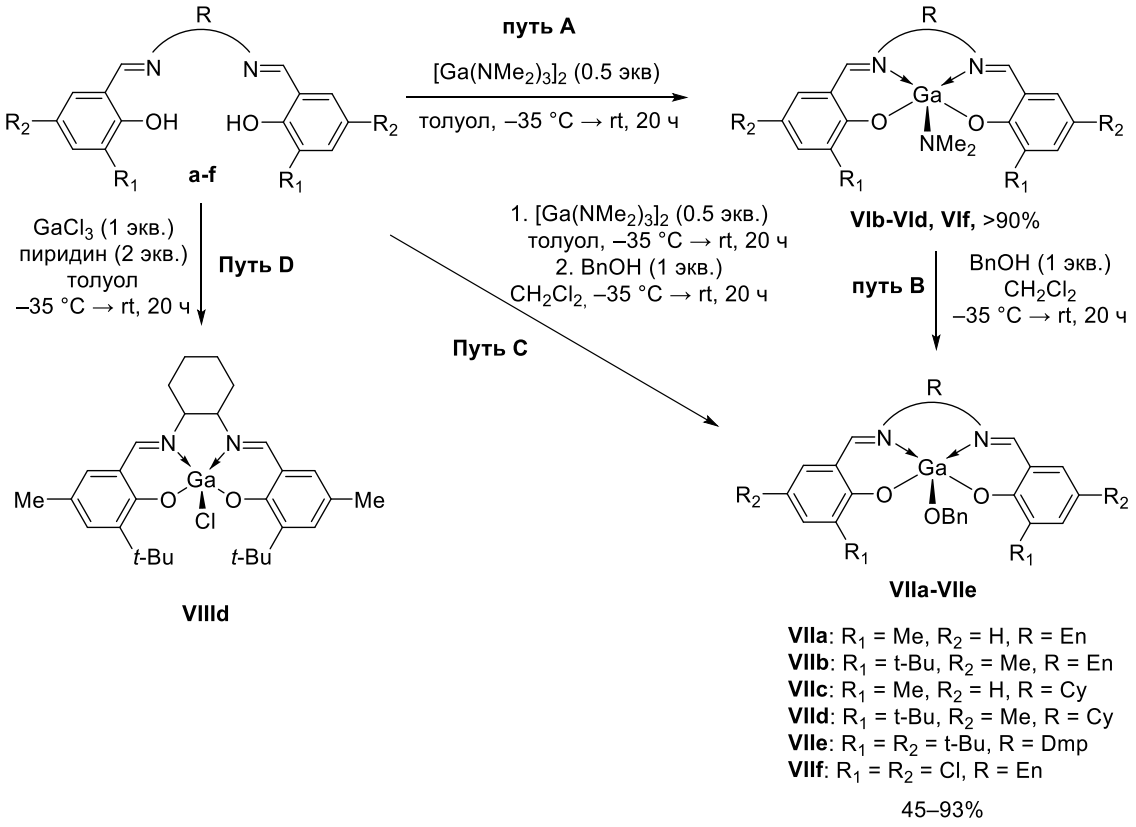


Схема 12. Синтез саленовых комплексов галлия

Бензилоксипроизводные галлия (**VIIa–VIIe·BnOH**) были также получены путем непосредственной обработки генерируемых *in situ* амидных комплексов бензиловым спиртом с выходами 45-93% (**схема 12**, **путь C**).

Координационный полиэдр подобных саленовых производных может сильно изменяться при варьировании заместителей, что демонстрирует показатель τ (принимает значения от 0 для квадратной (тетрагональная) пирамиды до 1 для тригональной бипирамиды), который позволяет определять искажение геометрии. Так саленовые комплексы, которые имеют гибкие мостиковые фрагменты, такие как $N(CH_2)_nN$ при $n > 2$ обычно принимают тригонально-бипирамидальную геометрию, в то время как для более жестких мостиков (этилен-, циклогексилен- и фенилен-) предпочтительна тетрагональная пирамида. Также на геометрию влияет размер *o*-заместителей в ароматическом кольце, увеличение которого неблагоприятно для образования квадратной пирамиды из-за возникающих стерических затруднений. Все это позволяет регулировать активность таких соединений в ROP.

Стоит обратить внимание на структуру охарактеризованных методом РСА соединений в этой работе. Как и ожидалось ввиду подвижного мостика 2,2-диметил-1,3-пропилена (*Dmp*)

геометрия **VIIe·BnOH** близка к тригонально-бипирамидальной (τ = 0.74). Для комплекса **VIId** наблюдается противоположная тенденция, при этом он принимает сильно искаженную пирамидальную геометрию (τ = 0.41) из-за наличия объемных *трет*-бутильных групп в *о*-положении и жесткой циклогексиленовой основы. Наличие искаженной тригональной бипирамиды у комплекса **VIIa** (τ = 0.70) отличается от изначально ожидаемого представления для него пирамидального окружения в виду малоподвижного этиленового спейсера.

При попытке вырастить кристаллы из $CHCl_3$ для **VIId** был выделен хлоридный комплекс **VIIId**, вероятно в результате реакции со следами HCl в исходном растворителе. Он также был изучен методом РСА, его геометрия занимает промежуточное положение между тетрагоналной пирамидой и тригональной бипирамидой (τ = 0.44). Помимо этого, был осуществлен целенаправленный синтез **VIIId** реакцией хлорида галлия с лигандом **d** в толуоле в присутствии пиридина (**схема 12**, **путь D**), но в последующей полимеризации он не участвовал.

Каталитические характеристики амидного **2f** и алкоксидных комплексов **(VIIa–VIIe**) были рассмотрены в ROP *рац*-лактида. Комплексы **VIIa–VIIc**, **VIIe·BnOH** и **VIf** инициировали контролируемую полимеризацию *рац*-лактида (100 экв., толуол, 90 °C, конверсия от 40 до 95% в течение 2.5–65 ч) с получением изотактически обогащенного ПЛА (P_m = 0.68–0.77) с узким массовым распределением (1.10–1.16). Эффективность ROP комплексами **VIIa, VIIc** и **VIId** может быть повышена при проведении полимеризации в массе, т.е. в отсутствии растворителя (100 экв. *рац*-лактида, конверсия 79–93%).

Исходя из приведенных данных ROP *рац*-лактида, для настоящих производных галлия можно составить следующий ряд активности: **VIIf/BnOH** ≈ **VIIIa** > **VIIe·BnOH** > **VIIc** > **VIId** > **VIIb**. Таким образом, комплексы галлия, содержащие довольно подвижный линкер, такой как этилен, в сочетании с менее объемными фенолятными заместителями (например, **VIIa** и **2f/BnOH**) демонстрируют наибольшую активность. Несмотря на заметную разницу в природе заместителей **VIIa** и **VIf/BnOH,** они имеют схожую активность. Размер Cl и Me, а также электронный эффект группы Cl не оказывают значительного влияния на активность в ROP. В любом случае, независимо от размеров заместителей в ароматическом кольце, использование менее гибких линкеров (*Cy* в **VIIc** и **VIId**), по-видимому, отрицательно влияет на характеристики процесса ROP. При рассмотрении стереоселективности наиболее изотактичный ПЛА (P_m = 0.77) получился при использовании системы BnOH–комплекс **VIf**, лиганд (**f**) которого содержит электроноакцепторные заместители и этиленовый мостик. Для комплексов **VIIa-VIIc**, **VIIe** степень изотактичности полимеров была ниже и имела схожие значения (0.68 < P_m < 0.71), что отражает слабое влияние стерического фактора и геометрических ограничений на изоселективность в этих системах.

Также ранее рассмотренные комплексы были задействованы в ROP ε-капролактона. Комплекс **VIIa**, наиболее активный в ROP лактида, также оказался наилучшим в полимеризации ε-капролактона ([ε-CL]/[I] = 100:1, 1 M мономера, толуол, 90 °C, конверсия 93%, 2 ч), в результате которой получался узкодисперсный ПКЛ (M_w/M_n = 1,19). Проведение с ним последовательной полимеризации смеси *рац*-лактида и ε-капролактона ([LA]/[ε-CL]/[I] = 100:100:1, толуол, 90 °C, 13 ч) привела к количественному образованию соответствующего блок-сополимера с массами порядка ~30000 г/моль. Данный факт указывает на то, что саленовые комплексы галлия могут также эффективно использоваться для контролируемого ROP ε-капролактона и производства сополимеров поликапролактона и полилактида.

Далее, в работе [47] проводилось сравнение активности алкоксидных комплексов галлия и индия в очередной раз на основе хирального салена, а также на основе диаминофенольных лигандов NNO-типа в полимеризации лактида. Хлоридный саленовый комплекс галлия **IX** получали сначала действием *трет*-бутилата на хиральный лиганд **a**, после чего добавляли хлорид галлия (**схема 13**). Дальнейшая реакция с этилатом калия приводила к соответствующему алкоксидному комплексу **X**. Этот же комплекс можно получить при помощи *one-pot* синтеза действием избытка этилата калия с последующим добавлением хлорида галлия.

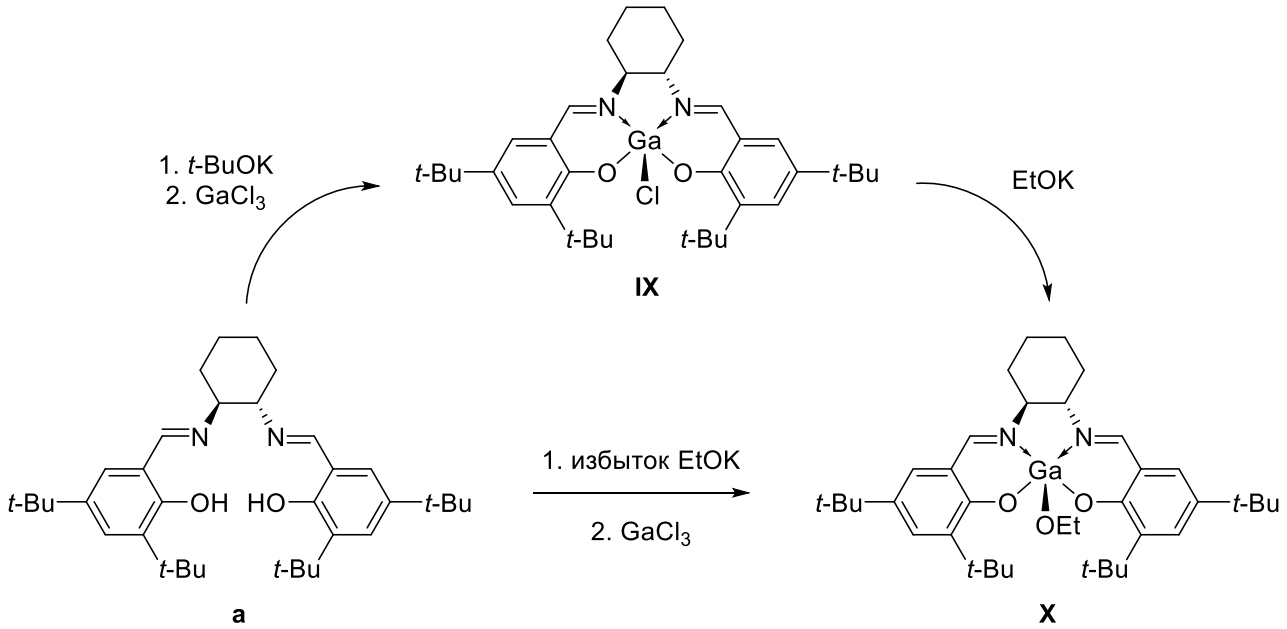


Схема 13. Синтез хлоридного и алкоксидного комплексов галлия на основе хирального салена

Структура хирального комплекса **X** была подтверждена методами ЯМР и РСА. Его геометрия имеет промежуточное состояние между тетрагональной пирамидой и тригональной бипирамидой (τ = 0.47), что похоже на случай с хлоридным комплексом **VIIId** из предыдущей

работы [45], имеющий сходные заместители. Интересно, что аналогичный комплекс индия имеет димерную структуру $[(LIn)_2(\mu_2\text{-}OEt)_2]$, содержащий мостиковые OEt-группы [48].

Ахиральные и хиральные диаминофенольные лиганды **b** и **c** соответственно были получены в результате реакции востановительного аминирования между соответствующими замещенными диаминами и производным салицилового альдегида (**схема 14**).

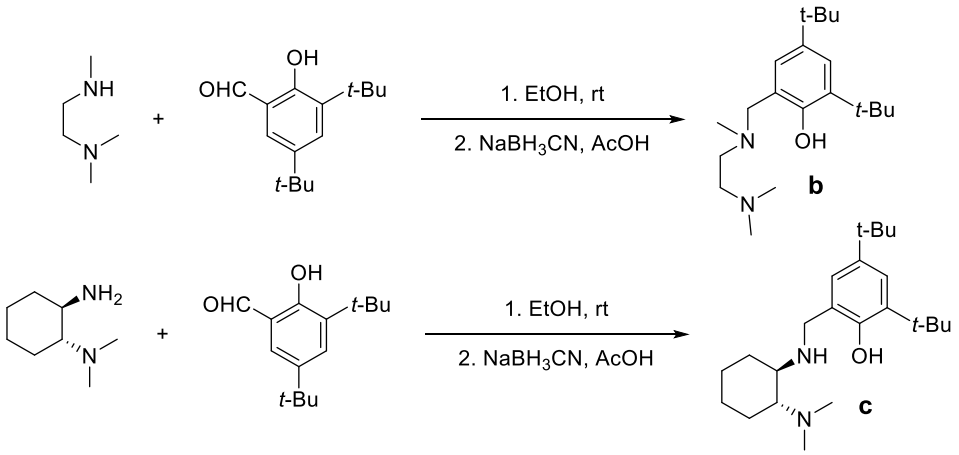


Схема 14. Синтез диаминофенольных лигандов

Дихлоридные комплексы галлия **XIb** и **XIc** на основе лигандов NNO-типа (**b** и **c**) синтезировали аналогично саленовым (**схема 15**), которые также были описаны при помощи методов ЯМР и РСА.

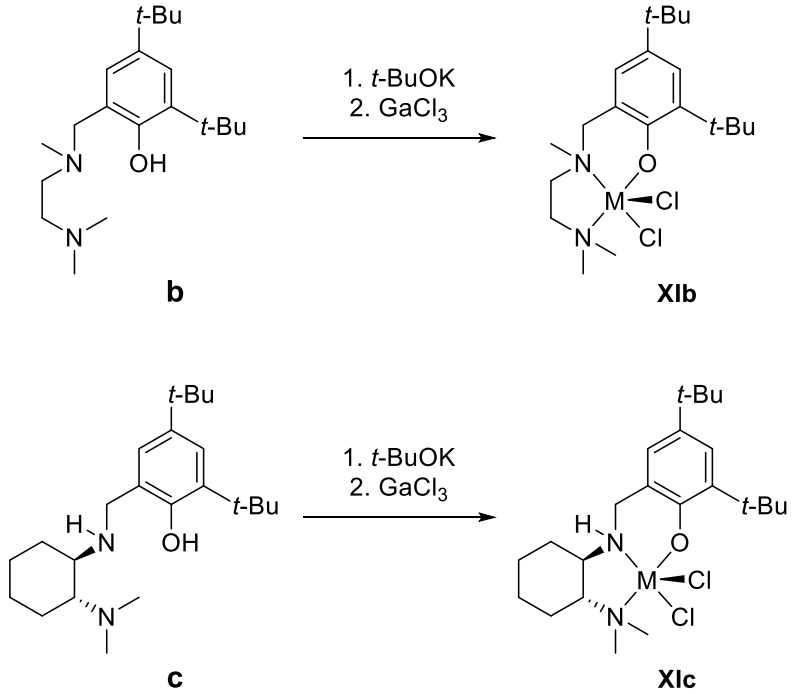


Схема 15 Синтез хлоридных комплексов галлия на основе NNO-лигандов

Координационый полиэдр в обоих комплексах представляет собой тетрагональную пирамиду со значениямя τ, лежащими в интервале от 0.11 до 0.20, что очень близко к

структурам аналогичных индиевых комплексов, с учетом разницы в атомных радиусах соответствующих ионов металлов (Ga^{3+} = 0.62 Å и In^{3+} = 0.80 Å).

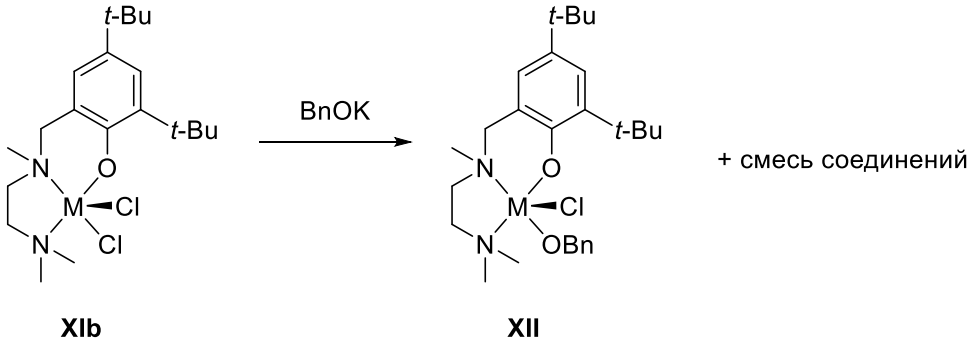


Схема 16. Реакция дихлоргаллиевых комплексов с бензоксидом калия

В отличие от своих индиевых аналогов дихлоргаллиевые комплексы **XIb** и **XIc** при реакции с этилатом калия при комнатной температуре дают смесь продуктов. Такая же картина наблюдается при добавлении бензоксида калия к комплексу **XIb**, в результате образуется смесь исходных соединений и побочных продуктов (**схема 16**) независимо от условий проведения реакции. Эти смеси, вероятно, состоящие как из моно-, так и из бисалкоксидных производных, не могут быть разделены, однако авторам удалось вырастить кристаллы монобензооксидного **XII** комплекса, которые были исследованы методом РСА. Соединение **XII** является моноядерным комплексом с пирамидальным окружением (τ = 0.18).

Из комплексов галлия в полимеризации *рац*-лактида использовался только **X**. Оказалось, в то время как вышеупомянутый мостиковый индиевый аналог $[(LIn)_2(\mu_2\text{-}OEt)_2]$ был активным ([LA]/[I] = 200:1, конверсия 97% за 2 ч) и изоселективным (P_m = 0.74) инициатором ROP *рац*-лактида при комнатной температуре в CH_2Cl_2, моноядерный комплекс галлия **X** не проявлял никакой заметной реакционной способности в тех же условиях по отношению к мономеру (конверсия < 5%, 10 дней). Только при проведении полимеризации в массе при 140 °C становится заметна некоторая активность **X** и пониженная стереоселективность (конверсия 96%, 6 дней, P_r = 0.58−0.63). Комплекс **X** оказался также не активен в ROP ε-капролактона.

Авторы считают, что в данном случае такое полное отсутствие активности **X** в полимеризации с ε-капролактоном не связано со стабилизирующим хелатирующим действием лиганда, т.е. оно не является важным фактором более низкой реакционной способности комплекса галлия. Также в данной ситуации предполагается, что кислотность по Льюису металлоцентра не может напрямую коррелировать с реакционной способностью комплекса.

В работе [49] испытывали активность комплексов галлия и алюминия на основе тридентатных лигандов NON-типа с различными циклическими заместителями при азоте (C_6F_5 и C_5H_9) в ROP. Был синтезирован метильный комплекс галлия **XIII** реакцией

триметилгаллия с лигандом **a** с умеренным выходом (**схема 17**). Попытка синтезировать метильный комплекс с лигандом **b** оказалась неудачной даже при кипячении в толуоле в течение недели, в то время как аналогичный комплекс алюминия был выделен. Вместо этого был синтезирован аналогичный амидный комплекс **XIV** действием $[Ga(NMe_2)_3]_2$ на тот же лиганд **b** (**схема 17**).

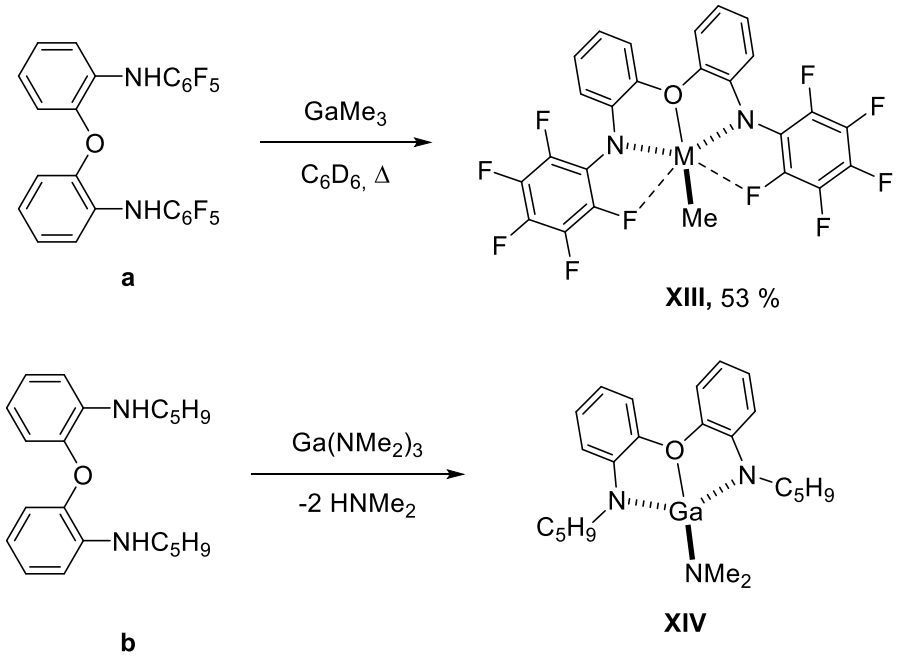


Схема 17. Синтез комплексов галлия на основе NON-лигандов

Методом РСА установлено, что соединение **XIII** имеет геометрию сильно искаженного тетраэдра. Довольно примечательна следующая структурная особенность этого комплекса. Наблюдаются контакты Ga...F между металлом Ga и двумя атомами *о*-фтора (по одному с каждого кольцо C_6F_5), при этом расстояния Ga(1)–F и Ga(1)–F (6) (2,77 и 2,95 Å соответственно, **рис. 7**) значительно меньше суммы ван-дер-ваальсовых радиусов для Ga и F (3,34 Å). Такие близкие взаимодействия отражают повышенную кислотность по Льюису галлиевого центра и, как предполагают авторы, могут играть ключевую роль в стабилизации подобных соединений галлия.

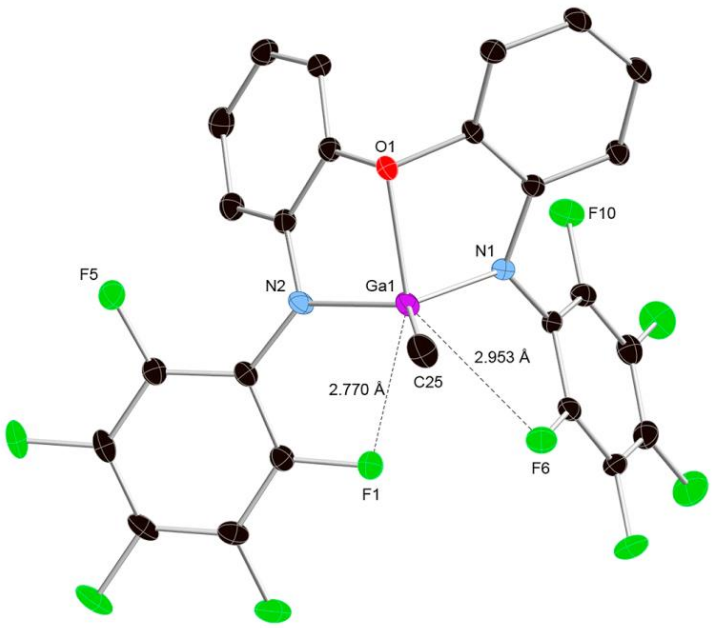


Рис. 7. Молекулярная структура комплекса **XIII**. Атомы водорода не показаны [49]

Комплекс **XIV** проявляет среднюю активность в ROP по отношению к *рац*-лактиду. Полимеризация протекает при следующих условиях: [LA]/[I] = 100:1, 17 ч., CH_2Cl_2, 40 °C, конверсия 75%). При этом получаемый ПЛА имеет невысокую массу M_n = 8200 г/моль, довольно низкую дисперсность M_w/M_n = 1.11, и хороший показатель изотактичности P_m=0.70. Переход к другому растворителю, а именно толуолу и повышение температуры процесса до 100 °C, позволяет провести полимеризацию с конверсией 100% за 1 час, тем не менее, при этом получается атактический ПЛА. Авторы отмечают, что **XIV** комплекс гораздо более активнее по сравнению с аналогичным комплексом алюминия.

Добавление к комплексу **XIV** бензилового спирта значительно повышает его активность, а также позволяет увеличить контроль над процессом ROP в целом. Например, при использовании системы **XIV**/BnOH (1:5) можно добиться полимеризации 600 экв. ε-капролактона с конверсией 95% за 3 часа при 25 °C в CH_2Cl_2, при этом получаемый ПКЛ имеет массу M_n = 12507 г/моль и M_w/M_n = 1.05.

Интересно, что в свою очередь комплекс **XIII** показал абсолютное отсутствие активности в ROP всех рассматриваемых в работе мономеров. Это, по предположениям авторов, связано с наличием вышеописанных коротких взаимодействий между двумя атомами фтора и галлием, из-за чего возникают значительные стерические препятствия при подходе мономера к каталитическому центру.

В еще одной работе [50] исследовали участие карбеновых комплексов галлия в процессе ROP. В результате проведения реакции диалкильных алкоксидов галлия **XV** и **XVI** с N-гетероциклическим карбеном (1,3-бис(2,4,6-триметилфенил)имидазолин-2-илиденом) были

синтезированы соединения **XVII** и **XVIII** с практически количественными выходами (**схема 18**).

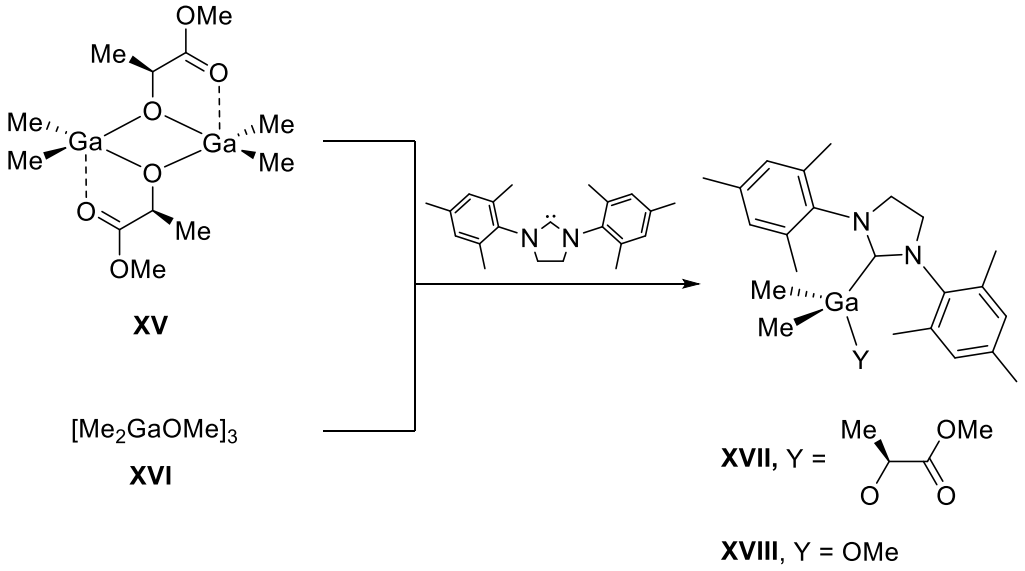


Схема 18. Синтез алкоксидных комлексов галлия **XVII** и **XVIII** на основе гетероциклического карбена

При помощи метода РСА установлено, что окружение галлия в комплексе **XVIII** представляет собой искаженный тетраэдр. Благодаря сильной координации с карбеновым лигандом происходит значительное увеличение угла NCN, что приводит к стабилизации мономерной структуры.

Для дальнейшего исследования полимеризации было крайне важно определить, насколько стабильны **XVII** и **XVIII** в растворе. Так было установлено, что оба соединения медленно разлагаются в CD_2Cl_2 при комнатной температуре через 3 дня с образованием исходных соединений **XV** и **XVI** соответственно. При этом через такой же промежуток времени практически не наблюдалось разложение для **XVII** в толуоле при комнатной температуре. Однако, при растворении **XVII** в $CDCl_3$ немедленно протекала реакция растворителя с карбеновым комплексом с образованием **XV** с практически количественным выходом.

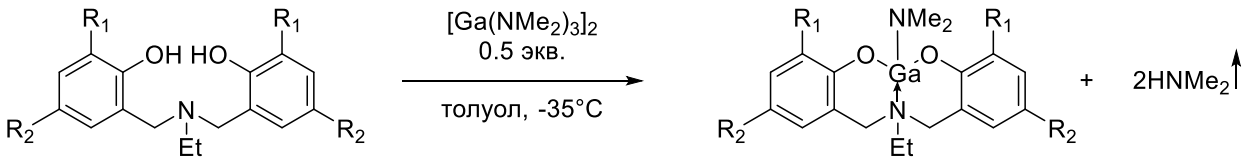
Для исследования ROP авторами был выбран карбеновый комплекс **XVII**, так как считается, что лактатные лиганды имитируют растущую цепь ПЛА при полимеризации, этот факт может приводить к улучшению протекания процесса. Данное соединение проявляет высокую активность в полимеризации *рац*- и *L*-лактида уже при –20 °C в дихлорметане (конверсия ~90% и выше) и при комнатной температуре, что сильно превышает активность исходного димера **XV**. Имеются основания предполагать, что связывание карбенового лиганда с галлиевым центром повышает основность алкоксидного атома кислорода, а также блокирует координацию галлия с кислородом карбонильной группы, что, в свою очередь, может влиять

на скорость полимеризации. Полученный ПЛА в результате ROP *L*-лактида при –20 °C, показал низкую полидисперсность (M_w/M_n = 1,1), тогда как в случае ROP *рац*-лактида обнаруживалось ее небольшое увеличение. Такие низкие показатели полидисперсности позволяют рассматривать полимеризацию *рац*-лактида как живую. С другой стороны, в случае ROP *рац*-лактида комплексом **XVIII** наблюдалось значительное увеличение активности, молекулярной массы и дисперсности (>2).

Для полимеризации *рац*-лактида комплексом **XVII** при комнатной температуре наблюдалось образование ПЛА со степенью изотактичности P_m = 0.65. Следует отметить, что понижение температуры ROP до –20 °C приводит к повышению изотактичности (P_m = 0.78), что делает соединение **XVII** редким примером изоселективного инициатора, действующим при низких температурах. ПЛА, полученные из *рац*-лактида при помощи комплекса **XVIII** в аналогичных условиях, имеют схожие значения изотактичности.

Пример этой работы показывает, насколько сильно могут измениться свойства инициатора при введении в структуру различных лигандов. Использование карбенового фрагмента позволяет модифицировать малоселективные производные галлия и кардинально изменить реакционную способность по отношению к ROP.

В нашей научной группе [51] также были синтезированы комплексы галлия на основе доступных аминобисфенольных лигандов ONO-типа, содержащие амидный фрагмент. Комплексы **XIXa-XIXc** были синтезированы действием $[Ga(NMe_2)_3]_2$ на аминобисфенолы **a-c** в толуоле при –35 °C с практически количественными выходами (**схема 19**). К сожалению, не удалось зарегистрировать ни одной структуры методом РСА для данных комплексов. Однако, была выделена примесь **XX**, представляющая собой продукт реакции комплекса **XIXc** с метанолом, предположительно содержащегося в следовых количествах в лиганде **c**.



a: R_1 = *t*-Bu; R_2 = Me
b: R_1 = R_2 = *t*-Bu
c: R_1 = CMe_2Ph; R_2 = Me

XIXa: R_1 = *t*-Bu; R_2 = Me (96%)
XIXb: R_1 = R_2 = *t*-Bu (96%)
XIXc: R_1 = CMe_2Ph; R_2 = Me (94%)

Схема 19. Синтез амидных комплексов галлия на основе аминобисфенолов

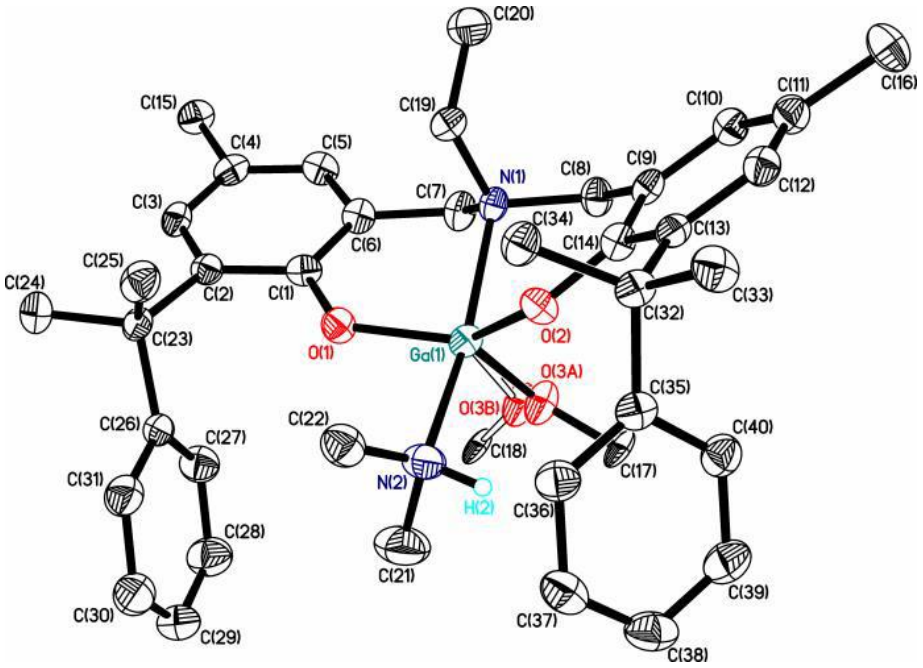


Рис. 8. Молекулярная структура **XX**. Атомы водорода не показаны (кроме атома водорода при атоме азота N(2) [51]

Данная примесь (**XX**) содержит пентакоординационный галлиевый центр, окружение которого имеет промежуточную геометрию между тетрагональной пирамидой и тригональной бипирамидой (τ = 0.53) (**рис. 8**).

Все полученные комплексы были введены в ROP ε-капролактона. Полимеризация в случае обоих мономеров проводилась в массе. Комплекс **XIXb** оказался чрезвычайно активен по отношению к полимеризации ε-капролактона, на что указывают величины конверсии мономера и относительно узкая полидисперсность получаемого ПКЛ (1.51 и 1.79). Более того, как отмечается в работе, активность в ROP инициатора **XIXb** является самой высокой (конверсия 100% в течение 15 мин при 25 С) среди комплексов галлия, которые ранее исследовались в качестве инициаторов полимеризации ε-капролактона. Комплексы **XIXa** и **XIXc** также были довольно активны (конверсия 100% в течение 15 минут при 80 °С), полученные ПКЛ имеют схожую дисперсность, однако молекулярные массы ПКЛ при этом значительно отличаются (~9000 г/моль для **XIXa** и ~28500 г/моль для **XIXc**). Следует обратить внимание на то, что значения масс полученных ПКЛ были ниже ожидаемых. Такое отклонение, скорее всего, означает, что в процессе полимеризации происходили реакции переэтерификации или же стадия инициации была заметно медленнее по сравнению со стадией развития цепи.

Также комплексы **XIXa-XIXc** были протестированы в ROP *L*-лактида и проявили немного более низкую активность по сравнению с ε-капролактоном (конверсия 100%, 30 мин,

100 °C), при это значения молекулярных масс полученных ПЛА оказались близки к ожидаемым.

В конце обзора, следует упомянуть стоящую особняком работу [75], в которой для инициации ROP использовали не органические комплексы галлия, а жидкий сплав ($T_{пл}$ = 15.8 °C, состав — 75% галлия, 25% индия по массе), который проводит полимеризацию ε-капролактона и δ-валеролактона, находясь при этом в системе в диспергированном состоянии (в виде наночастиц) [52]. Добавление сплава к раствору мономера в органическом растворителе в инертной атмосфере с последующей ультразвуковой обработкой приводит к образованию металлических наночастиц, которые затем катализируют ROP мономеров и включаются в образующийся полимер. В результате в течение нескольких часов получаются композиты, состоящие из капсул полимера и заключенных в него частиц сплава, которые затем могут использоваться в медицине или электронике.

Таким образом, несмотря на присутствие в литературе информации об использовании комплексов галлия для инициации ROP, работ, посвященных этому весьма немного, например, по сравнению с комплексами алюминия, поэтому расширение исследований в химии галлия представляется интересным и перспективным

2.3. Наночастицы полимеров

2.3.1. Общая характеристика

Не так давно новые исследования в области наномедицины стимулировали интенсивное развитие методов доставки лекарств. На данный момент уделяют огромное внимание разработке наночастиц (НЧ) как эффективных носителей фармацевтических препаратов [53]. Наночастицы представляют собой твердые коллоидные частицы, размер которых, наиболее подходящий для использования в медицинских целях, лежит в интервале 10–400 нм. Наночастицы получают из полимерных материалов, в которых растворено, адсорбировано или инкапсулировано лекарственное средство или биологически активное вещество [54]. В качестве таких компонентов могут использоваться различные небольшие гидрофобные или гидрофильные молекулы, а также препараты на основе белков и нуклеиновых кислот. Включение этих веществ внутрь наночастиц позволяет улучшить их растворимость и устойчивость, а также фармакокинетические параметры.

Благодаря возможности создавать наночастицы с самыми различными формами, размерами и содержащимися компонентами можно адаптировать их применение под конкретные условия. К тому же использование для создания наночастиц разнообразных синтетических и природных полимерных материалов, одними из которых являются вышерассмотренные биоразлагаемые полиэфиры, обеспечивает высокую гибкость их дизайна [55]. Примерами таких полимеров для получения НЧ являются вышеупомянутые ПЛА, ПЛГА и ПКЛ. В процессе доставки полиэфиры разлагаются на олигомеры и отдельные мономеры, которые затем метаболизируются и выводятся из организма естественными путями [56].

Кинетику разложения и высвобождения лекарственного препарата можно с высокой точностью контролировать при помощи варьирования свойств полимеров: молекулярной массы, ММР, гидрофобности/гидрофильности и степени кристалличности. В общем случае инкапсулированные препараты могут высвобождаться посредством диффузии через полимерную матрицу, под воздействием факторов окружающей среды либо путем химического разложения [57].

2.3.2. Методы получения наночастиц

Множество ученых производили разработки способов получения наночастиц из различных полимеров [58]. Обычно они включают в себя два главных этапа. Один из них заключается в подготовке коллоидной системы (например, введение ПАВ, приготовление буферного раствора и т.п.), что является общим для всех рассматриваемых методов. Затем на втором этапе происходит образование наночастиц, эта стадия уже зависит от конкретного используемого метода. Довольно часто принцип, лежащий в основе второго этапа дает

название методу. Исходя их данных литературы [59], можно выделить несколько таких методов получения полимерных НЧ:

1. Эмульгирование с испарением растворителя;
2. Эмульгирование с диффузией растворителя;
3. Эмульгирование с обратным высаливанием;
4. Наноосаждение.

Первый метод эмульгирования с испарением растворителя является одним из наиболее распространенных из списка. Сначала полимер и активное вещество растворяют в органическом растворителе, не смешивающимся с водой, например, в хлороформе или хлористом метилене, затем образуют эмульсию добавлением полученного раствора к воде, содержащей стабилизатор (ПАВ). Процесс эмульгирования проводят под внешним воздействием ультразвука или при помощи гомогонизатора. Затем органическую фазу удаляют при пониженном давлении, получая в итоге водную дисперсию наночастиц. После такую систему наночастиц центрифугируют, промывают водой для удаления оставшегося стабилизатора или несвязанного лекарственного препарата, затем лиофилизируют для хранения [60]. Данный метод позволяет получать НЧ с размерами от нескольких нанометров до микрометров, а хороший контроль условий способствует высокоэффективному включению различных средств.

В следующем методе эмульгирования с диффузией растворителя используемый органический растворитель должен быть частично растворим в воде [61]. Например, в качестве таких растворителей подходят бензиловый спирт, различные алкилацетаты (этил-, изопропилацетат), изовалериановая кислота, пропиленкарбонат и метилэтилкетон. Раствор полимера добавляют к водному раствору, содержащему стабилизатор, при интенсивном перемешивании [62]. После получения прямой эмульсии типа «масло в воде» ее разбавляют большим количеством воды, в результате чего органический растворитель, содержащийся в виде диспергированных капель, постепенно диффундирует в водную фазу, что в конечном итоге приводит к осаждению полимера.

Третий метод эмульгирования с обратным высаливанием включает в себя приготовление раствора полимера и активного вещества в растворителе, который хорошо смешивается с водой, например, в ацетоне. Затем добавляют этот раствор при интенсивном механическом перемешивании к водному раствору, содержащему высаливающий агент, к примеру хлорид магния или хлорид кальция, и стабилизатор, такой как поливинилпирролидон. Последующее разбавление полученной эмульсии достаточным объемом воды вызывает образование наночастиц за счет усиления процесса диффузии ацетона в водную фазу. В результате происходит резкое снижение концентрации соли в водной фазе,

что приводит к диффузии органического растворителя из капель эмульсии. Оставшийся растворитель и высаливающий агент удаляются при помощи фильтрования [63].

Последний метод наноосаждения представляет собой одностадийную процедуру, также известную как метод вытеснения растворителя [64]. В этом методе органический растворитель должен хорошо смешиваться с водой и легко удаляться из смеси. По этой причине чаще всего используют ацетон, иногда смесь ацетона с этанолом или с добавкой небольшого количества воды [65]. Раствор полимера и активного вещества выливают или впрыскивают в водный раствор ПАВ при интенсивном перемешивании. Наночастицы образуется практически мгновенно за счет быстрой диффузии органического растворителя в водную фазу, после его удаляют при пониженном давлении [66].

Получаемые наночастицы изучают при помощи различных инструментальных методов. Динамическое светорассеяние [67], а также сканирующая или просвечивающая электронная микроскопия (СЭМ [68] и ПЭМ [69] соответственно) позволяют определять размер частиц и их распределение, изучать строение и морфологию. При помощи методов хроматографии (гель-проникающая хроматография [70], хроматография гидрофобного взаимодействия [71] и ВЭЖХ [72]) можно определять молекулярную массу наночастиц, их гидрофобность и исследовать процесс высвобождения включенных лекарств. Методом Фурье-ИК-спектроскопии можно проводить химический анализ поверхности наночастиц [73].

Теперь кратко рассмотрим несколько конкретных примеров получения НЧ, представленных в литературе, с различными лекарственными средствами, а также их характеристики.

Например, в работе [64] из поли-(*D*,*L*-лактида) получали НЧ с индометацином. Раствор полимера и активного вещества в ацетоне, также содержащем фосфолипиды и бензилбензоат, добавляли при умеренном перемешивании к водному раствору полоксамера («Pluoronic®»). В результате образования НЧ водная фаза мгновенно становилась «молочной», и наблюдалась голубоватая опалесценция. После оставшийся ацетон отгоняли при пониженном давлении. При помощи ТЭМ было установлено, что полученные НЧ представляют собой нанокапсулы, стенки которых в основном состоят из полимера, а масляное ядро — из раствора индометацина в бензилбензоате (**рис. 9**).

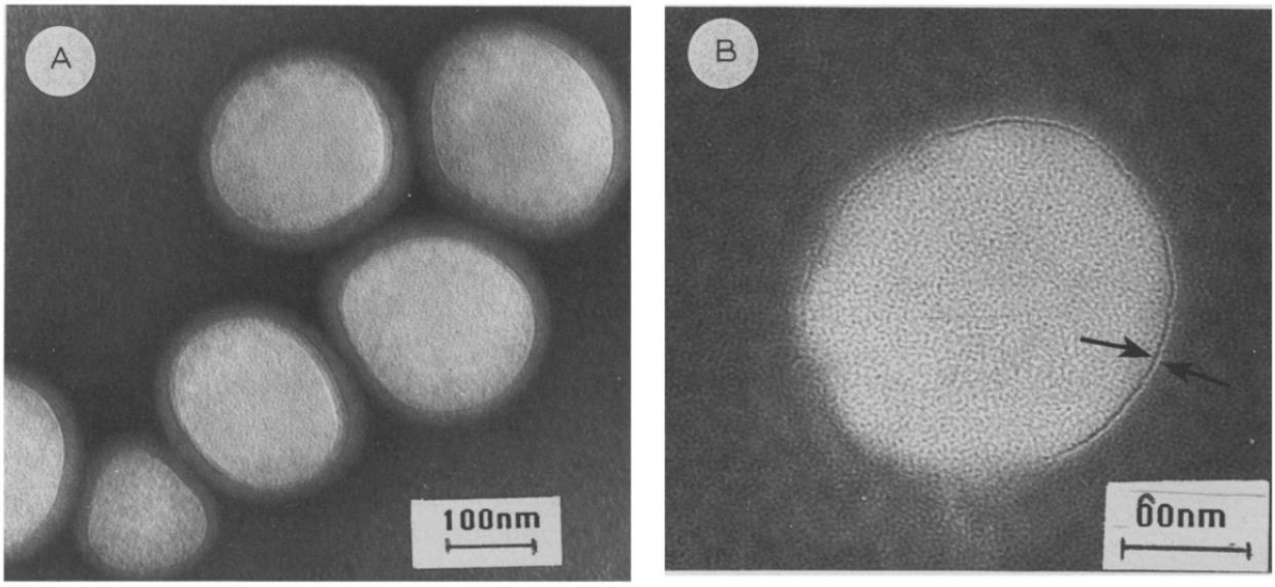


Рис. 9. Фотографии ПЭМ нанокапсул ПЛА [64]

Средний размер нанокапсул определяли при помощи метода динамического светорассеяния, который оказался равен 229±29 нм. В результате повторных измерений, полученных НЧ через 7 месяцев никаких изменений в размере НЧ не наблюдалось, при этом содержание индометацина оставалось постоянным. Максимальная стабильность НЧ была достигнута при сочетании обоих стабилизаторов, поскольку при приготовлении только с одним стабилизатором НЧ осаждались и образовывали «лепешку», которую было трудно повторно диспергировать.

В следующей работе [74] получали НЧ из поли(*D*,*L*-лактида), содержащие диклофенак. Они были приготовлены аналогично методике, описанной в предыдущей статье. Органическая фаза (раствор ацетона) содержала полимер, диклофенак, смесь фосфолипидов и бензилбензоат или каприл/каприн триглицерид («Miglyol® 810»), водная фаза представляла собой водный раствор полоксамера.

Размер полученных нанокапсул также оценивали методом светорассеяния. Проводили повторные измерения размера частиц и pH системы через 8 месяцев. В результате наблюдалось заметное понижение pH со временем (от 4.0 к 3.2 для случая с бензилбензоатом, от 4.6 к 3.8 для Miglyol® 810), что могло быть связано с образованием свободной молочной кислоты в результате разложения ПЛА. Разложение ПЛА для свежеприготовленных НЧ не наблюдалось. Напротив, после 8 месяцев хранения в НЧ с бензилбензоатом наблюдалась значительная деградация полимера, что, как считают авторы, объясняется наличием примесей кислот в исходном реактиве, тогда как в препаратах, содержащих Miglyol® 810, разложение было минимальным.

Средний размер нанокапсул составлял 234±35 нм для бензилбензоата, 189±20 нм для Miglyol® 810. Со временем размер НЧ не изменялся в пределах погрешности, при этом

содержание в нанокапсулах препарата оставалось практически 100% даже после 8 месяцев при низких концентрациях препарата (ниже 3 мг/мл). При одном и том же объеме масляной фазы бензилбензоат обеспечивает большую стабильность, чем Miglyol® 810. Увеличение концентрации препарата уменьшает стабильность наносистемы.

В статье [75] рассматривалось влияние pH водного раствора на размер НЧ из ПЛГА с прокаином. Они также были приготовлены в соответствии с модифицированным методом [64]. Раствор ПЛГА и препарата в ацетонитриле добавляли к водной фазе, не содержащей ПАВ. Таким же образом были приготовлены НЧ, не содержащие препарат, без добавления последнего на этапе подготовки органической фазы. В дальнейшем проводилось сравнение характеристик таких «пустых» НЧ с «заполненными» препаратом.

Строение полученных НЧ при разных условиях было зарегистрировано при помощи ПЭМ (**рис. 10**).

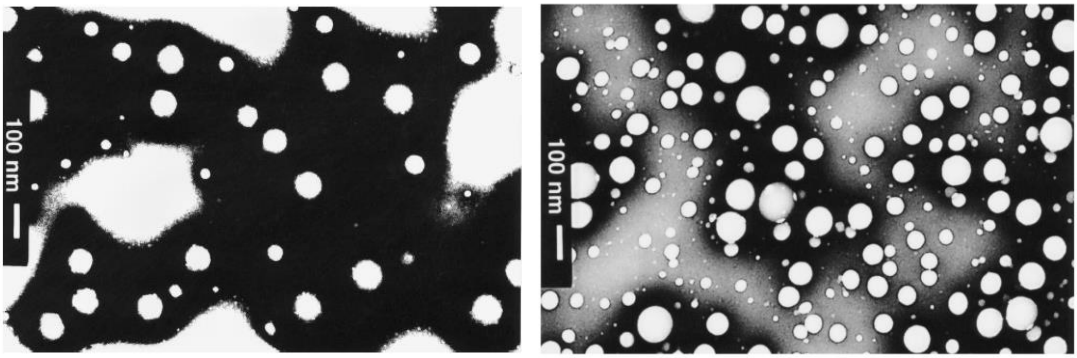


Рис. 10. Морфология НЧ ПЛГА, содержащих гидрохлорид прокаина и приготовленных в воде (pH 5,8) (слева) и в буфере HEPES (pH 9,3) (справа) [75].

Средний размер сферических НЧ без препарата в воде (pH 5.8) равен 157.1 нм (низкая полидисперсность), а с препаратом —от 164.0 до 209.5 нм. Однако при этом содержание препарата в наночастицах оказалось слишком малым. Размер наночастиц в буферном растворе HEPES (pH 9.3) заметно меньше и равен 123.6 нм. Средний размер наночастиц с препаратом варьируется от 129.1 до 186.5 нм, причем содержание препарата в наночастицах становится значительно выше с увеличением pH.

Как видно из обзора литературы, несмотря на широкий спектр подходов к получению частиц для биоразлагаемых полиэфиров, как правило, используют наиболее простой в техническом исполнении метод. Однако, в подавляющем большинстве работ акцент сделан на применении образующихся композиций, тогда как условия их получения, а именно выбор стабилизирующего ПАВ, подбор концентраций и т.п. остается за кадром.

3. Обсуждение результатов

3.1. Синтез лигандов

3.1.1. Синтез лигандов ONO-типа

В настоящее время довольно привлекательным объектом изучения в области ROP являются аминобисфенолы (**рис. 11**), легкодоступные и широко представленные в литературе соединения, с которыми описано множество комплексов [7, 76-79].

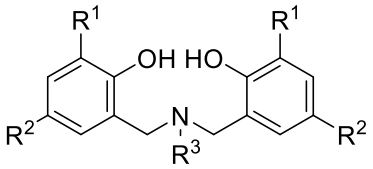


Рис. 11. Общая структура аминобисфенолов

Строение аминобисфенолов позволяет модифицировать их структуру путем варьирования заместителей как в ароматическом кольце, так и при атоме азота, что в совокупности позволяет регулировать активность получаемых на их основе комплексов и их контроль над параметрами в ROP. Например, в работе [80] изучалось влияние структуры аминобисфенольных комплексов лантаноидов на гетеротактичность получаемого полилактида из *рац*-лактида. Отмечается, что стерический фактор, т.е. наличие объемной группы в *о*-положении ароматического кольца, играет критическую роль в достижении высокой степени гетеротактичности получаемого полимера, тогда как общая активность комплексов в полимеризации практически не изменяется.

Стоит заметить, что помимо нашей научной группы, комплексы галлия на основе таких лигандов ранее в литературе не описаны. Также, несмотря на значительное количество аминобисфенольных комплексов, не всегда удается четко выявить однозначные закономерности между структурой и каталитическими свойствами и заранее предсказать, как будет изменяться активность подобных комплексов в ROP. Поэтому одной из частей работы стала попытка найти зависимость каталитических свойств от строения. Для этого был осуществлен синтез комплексов галлия ONO-типа на основе аминобисфенольных лигандов.

Получение исходных лигандов проводилось по реакции Манниха (**схема 20**) между фенолом, амином и формальдегидом. Обычно синтез проводят в полярной среде, а именно в различных спиртах или в воде.

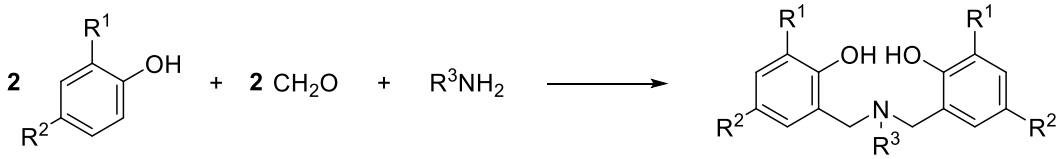


Схема 20. Синтез аминобисфенолов

Таблица 1. Синтезированные аминобисфенолы

Номера соединений	R_1	R_2	R_3	Выход, %
1	*t*-Bu	*t*-Bu	*n*-Pr	76
2	*t*-Bu	Me	*n*-Pr	66
3	$Ph(CH_3)_2C$	Me	*n*-Pr	44
5	*t*-Bu	*t*-Bu	*n*-Bu	57
4	*t*-Bu	Me	*n*-Bu	63
6	$Ph(CH_3)_2C$	Me	*n*-Bu	57
7	*t*-Bu	*t*-Bu	*i*-Bu	50
8	*t*-Bu	Me	*i*-Bu	53
9	*t*-Bu	*t*-Bu	Bn	58
10	*t*-Bu	Me	Bn	50
11	$Ph(CH_3)_2C$	Me	Bn	35
12	*t*-Bu	*t*-Bu	Cy	51
13	*t*-Bu	Me	Cy	16

Полученные аминобисфенолы очищались кристаллизацией из метанола либо колоночной хроматографией на силикагеле. Чистоту полученных соединений подтверждали методами ^{1}H и ^{13}C ЯМР-спектроскопии.

В спектрах ЯМР ^{1}H всех полученных лигандов присутствуют характерные сигналы двух ароматических протонов в *м*-положениях относительно ОН-группы в области 7.30-7.00 и 7.00-6.70 м.д. (в $CDCl_3$) в виде двух дублетов с J = 2.1-2.4 Гц, а также сигналы метиленовых групп в области 3.80-3.40 м.д. (в $CDCl_3$).

В качестве примера на **рис. 12** представлен спектр ^{1}H ЯМР соединения **1**.

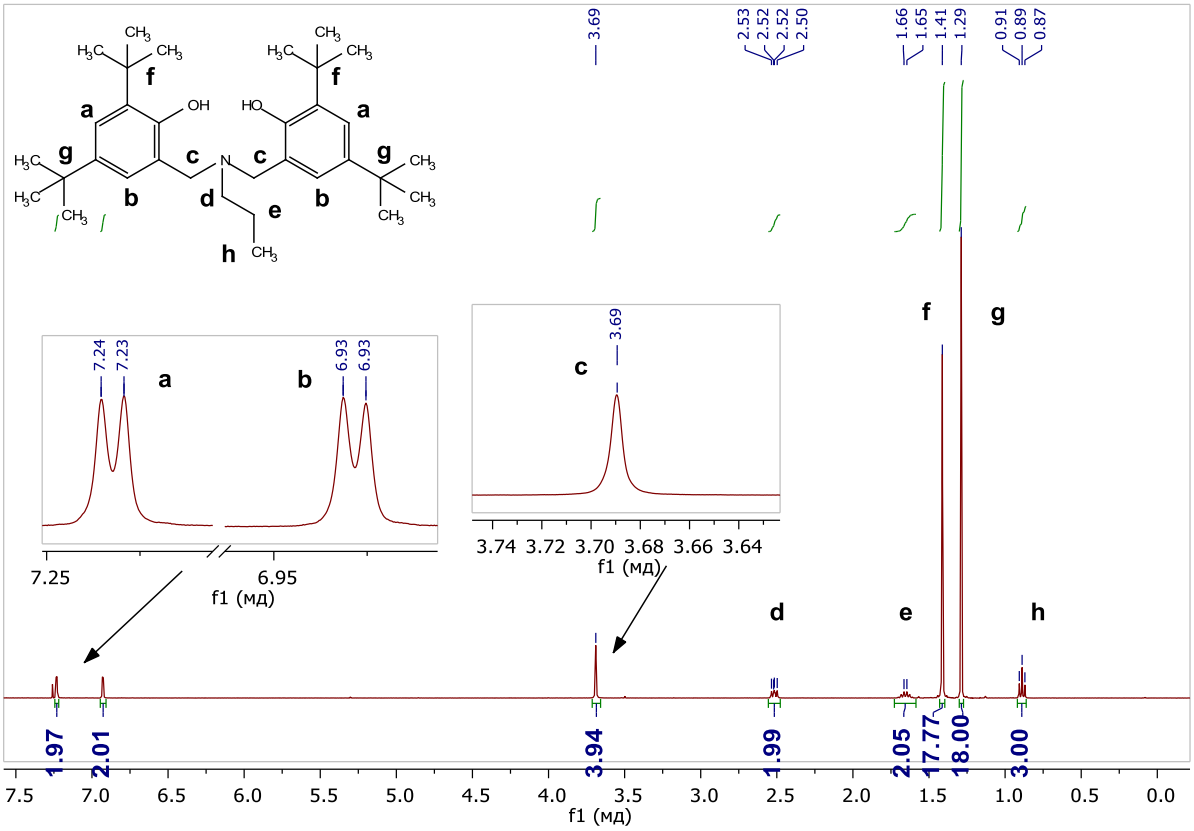


Рис. 12. Пример ^{1}H ЯМР-спектра лиганда **1** в $CDCl_3$

В спектрах ЯМР ^{13}C присутствуют группы сигналов в области 160-120 м.д. от ароматической части молекулы и в области 60-20 м.д. от sp^3-гибридизованных атомов углерода.

Полученные аминобисфенолы представляют собой белые или желтоватые кристаллические вещества, устойчивые на воздухе, негигроскопичные и растворимые в основных органических растворителях.

Структура лигандов **3**, **11** и **12** подтверждена методом РСА.

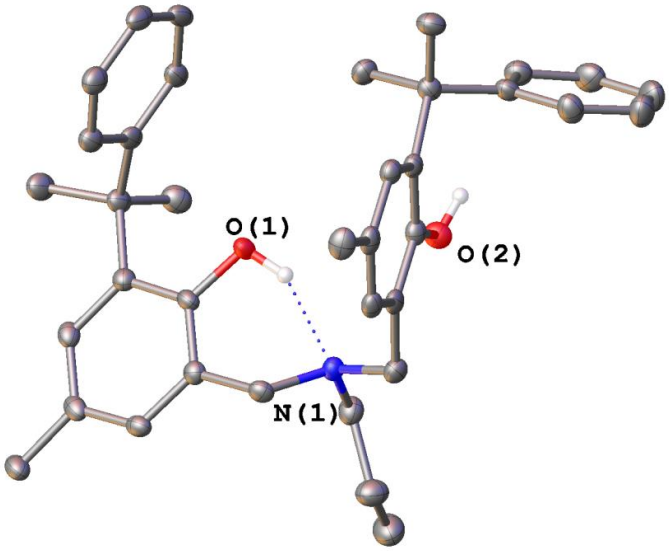


Рис. 13. Молекулярная структура соединения **3**. Атомы водорода не показаны (кроме OH-групп)

Расстояния N-C для всех трех атомов углерода равны и составляют 1.47 Å, кроме того, в молекуле **3** (**рис. 13**) обнаруживается водородная связь H1…N1 1.92 Å. В структуре присутствуют две независимые молекулы, отличающихся между собой разворотом *н*-пропильного заместителя.

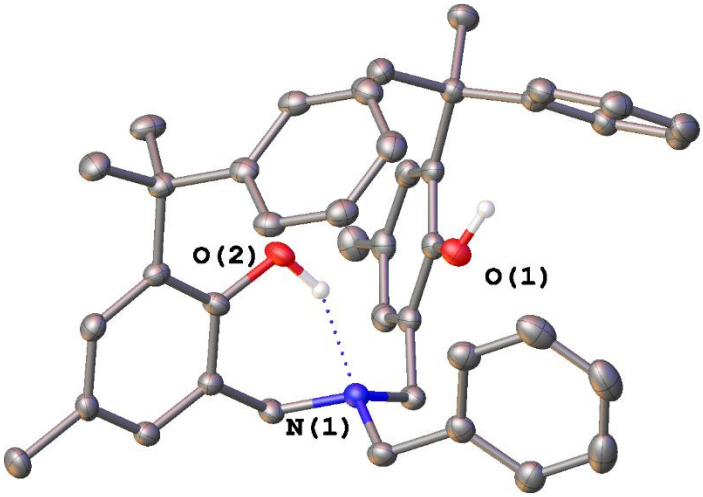


Рис. 14. Молекулярная структура соединения **11**. Атомы водорода не показаны (кроме OH-групп)

В структуре **11** (**рис. 14**) также наблюдается внутримолекулярная водородная связь N1…H2 1.87 Å. Расстояния N-C также равны и составляют 1.47 Å.

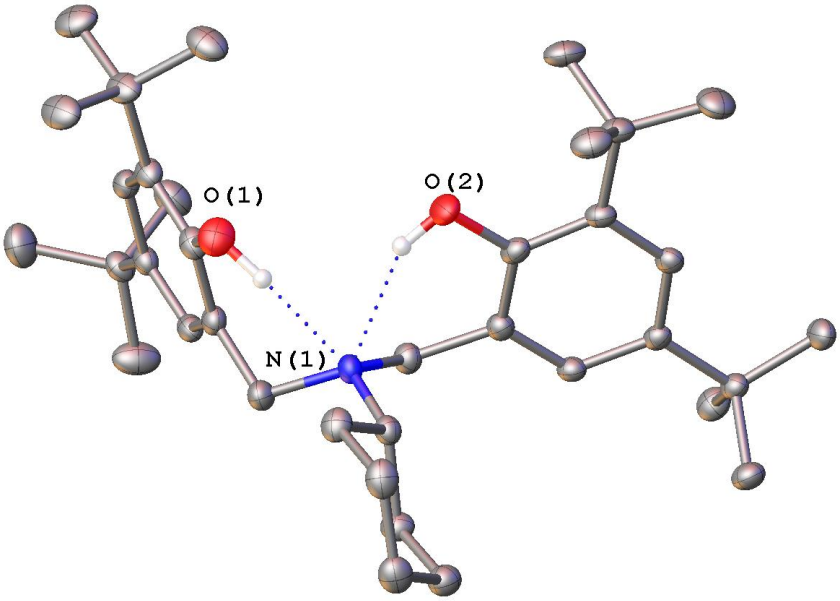


Рис. 15. Молекулярная структура соединения **12**. Атомы водорода не показаны (кроме OH-групп)

Для структуры **12** отличающейся отсутствием объемных кумильных заместителей в *о*-положении к фенольной группе стал возможен такой поворот заместителей, что образуется не одна, а две внутримолекулярные водородные связи H1…N1 2.124 Å и H2…N1 2.055 Å (**. 15**)

Кристаллы всех лигандов были получены медленной кристаллизацией из метанола.

Несмотря на кажущуюся простоту получения лигандов, в ряде случаев возникли трудности. Так, попытка ввести в реакцию ароматические амины не привела к синтезу целевых аминобисфенолов (соединения **14-16**). Вместо этого были выделены бензоксазины **14b-16b** (**схема 21**).

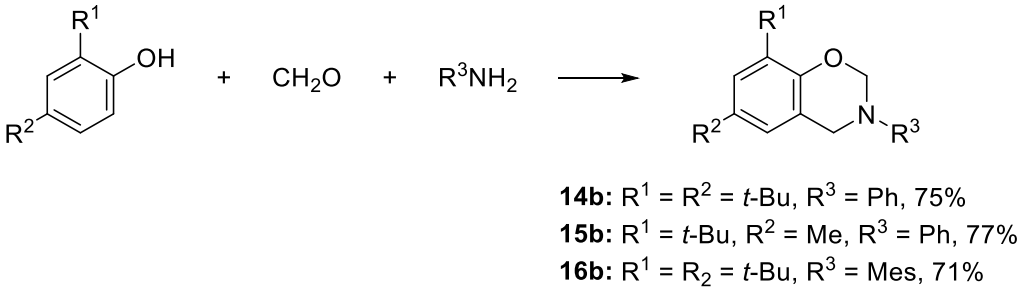
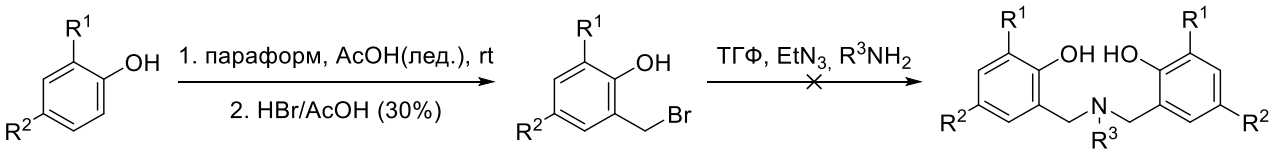


Схема 21. Образование бензоксазинов

Кроме того, при синтезе лиганда **11** помимо целевого продукта был выделен 3-бензил-6-метил-8-(2-фенилпропан-2-ил)-3,4-дигидро-2H-бензо[e][1,3]оксазин (**11b**) (R^1 = $C(CH_3)_2Ph$, R^2 = Me, R^3 = Bn).

В литературе описаны несколько работ, в которых бензоксазины вводились в реакцию с фенолами с образованием соответствующих аминобисфенолов [81-86], однако все наши попытки перевести бензоксазины в аминобисфенолы не увенчались успехом.

По этой причине была сделана попытка обойти возникшую трудность и изменить схему синтеза. В новой схеме планировалось получить аминобисфенолы из соответствующих бензилбромидов **23r-25r** реакцией алкилирования первичных аминов;



2,4-ди-*трет*-бутилфенол
21p: $R^1 = C(CH_3)_2Ph$, $R^2 = Me$
22p: $R^1 = CPh_3$, $R^2 = Me$

23r: $R^1 = R^2 = t\text{-Bu}$, 78%
24r: $R^1 = C(CH_3)_2Ph$, $R^2 = Me$, 77%
25r: $R^1 = CPh_3$, $R^2 = Me$, 10%

Схема 22. Альтернативная схема синтеза аминобисфенолов

К сожалению, и при синтезе по такой схеме нам не удалось получить целевые аминобисфенолы. Лишь в двух случаях (при $R^1 = R^2 = t$-Bu, R^3 = Ph; $R^1 = Ph(CH_3)_2C$, R^2 = Me, R^3 = *n*-Pr) удалось выделить соответствующие вторичные амины, т.е. продукты монозамещения. Дальнейшие работы в этом направлении мы вынуждены были свернуть из-за ограниченности во времени.

Кроме того, мы попытались ввести в *о*-положение к фенольной группе объемный тритильный заместитель. Для этого был синтезирован 4-метил-2-тритилфенол (**22p**), однако провести с ним реакцию Манниха не удалось из-за очень низкой растворимости и высокой температуры плавления этого соединения.

Таким образом, были получено тринадцать аминобисфенольных лигандов, содержащих различные заместители как в фенольных фрагментах, так и при атоме азота (см. **таблица 1**), причем 5 из них являются новыми (**3, 5, 6, 7, 11**) и в литературе не описаны. Также являются новыми бензоксазины (**11b, 14b**, 1**6b**,) и бромид **24r**.

3.1.2. Синтез лигандов NNN-типа

Второй группой аминов для синтеза комплексов стали тридентатные лиганды NNN-типа, а именно замещенные триамины с пентафторфенильными заместителями при боковых атомах азота (**схема 23**). Они представляют не меньший интерес вследствие своих структурных особенностей. Введение различных заместителей к атомам азота позволяет регулировать Льюисовскую кислотность металлоцентра, а довольно гибкая и подвижная мостиковая структура лиганда позволяет стабилизировать наиболее подходящую геометрию для полимеризации мономера. Наличие пентафторфенильных групп при боковых атомах азота играет двойную роль, поскольку создает стерическую нагруженность вблизи металла. Также

немаловажен тот факт, что перфторфенильные группы являются сильными σ-акцепторами. Примеры комплексов металлов с этими лигандами также имеются в литературе, однако их значительно меньше по сравнению с аминобисфенолами [87, 88].

В случае этих лигандов мы решили рассмотреть влияние таких структурных характеристик, как различные заместители при центральном атоме азота (Me или Bn) и разную длину метиленовых мостиков (CH_2CH_2 или $CH_2CH_2CH_2$).

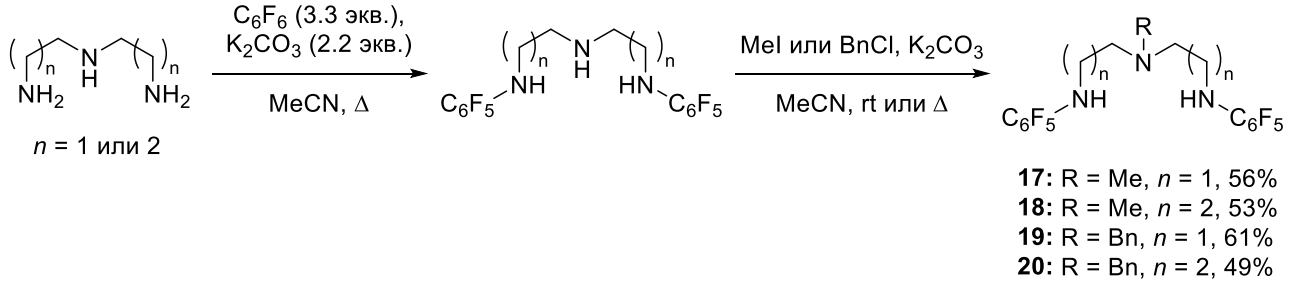


Схема 23. Синтез лигандов NNN-типа

Лиганды синтезировали из доступных соединений, которые, в свою очередь, получали реакцией нуклеофильного ароматического замещения гексафторбензола соответствующими триаминами по описанным в литературе методикам [88]. Полученные полупродукты вводили в реакцию алкилирования с алкилгалогенидами (метилиодидом или бензилхлоридом) с образованием целевых лигандов.

Полученные на первой стадии полупродукты очищались методом колоночной хроматографии на силикагеле и далее вводились в реакцию с соответствующим хлоридом/иодидом, с образованием целевых лигандов.

Синтезированные замещенные триамины очищались колоночной хроматографией на силикагеле. Выделенные NNN-лиганды представляют собой желтые масла, кроме лиганда **17**, являющегося желтым порошком. Чистоту соединений подтверждали методами ^{1}H и ^{13}C ЯМР-спектроскопии.

В спектрах ^{1}H ЯМР наблюдаются характерные для всех лигандов сигналы NH-групп в области 4.70–4.00 м.д. в виде уширенного синглета, несколько мультиплетов метиленовых групп, два или три мультиплета в зависимости от количества CH_2-групп, а также сигналы метильной либо бензильной групп. Для примера на **рис. 16** приведен ^{1}H ЯМР-спектр соединения **17**.

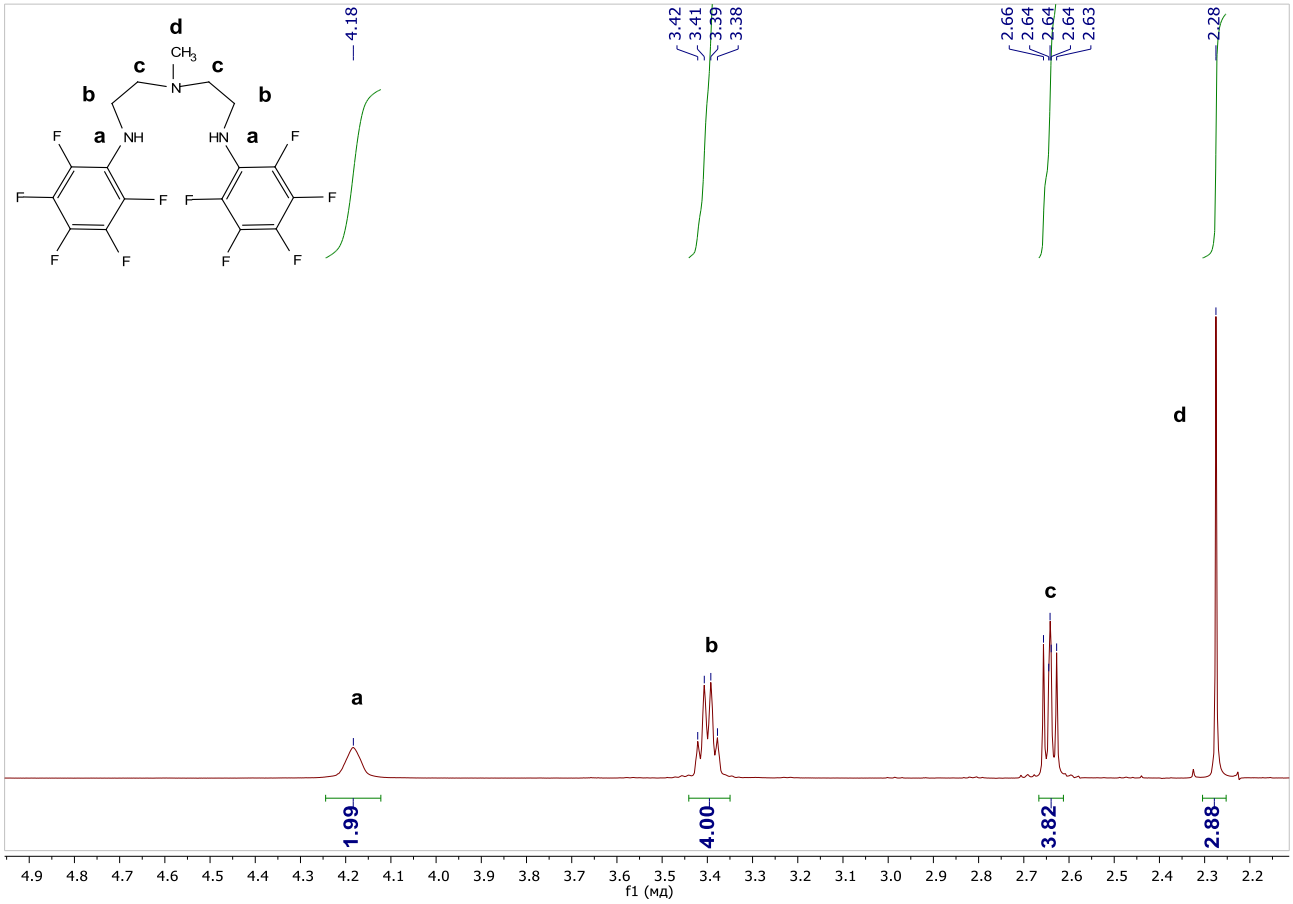


Рис. 16. Спектр ЯМР ^{1}H лиганда **17** в $CDCl_3$

В спектрах ^{13}C ЯМР в области 60–20 м.д. лежат сигналы sp^3-гибридизованных атомов углерода, а в области 140-120 м.д. — сигналы ароматических атомов углерода в случае бензильного заместителя при азоте (лиганды **19 и 20**). Во всех случаях заметно наличие дальнего взаимодействия атома углерода со фтором в *о*-положении (фрагмент ***C***$H_2NHC_6F_5$), на что указывают триплеты при 45 или 43 м.д. ($J_{C\text{-}F}$ = 4.2 или 3.6 Гц) для лигандов **18, 20 и 17, 19** соответственно. В качестве демонстрации на **рис. 17** представлен спектр ^{13}C ЯМР лиганда **20.**

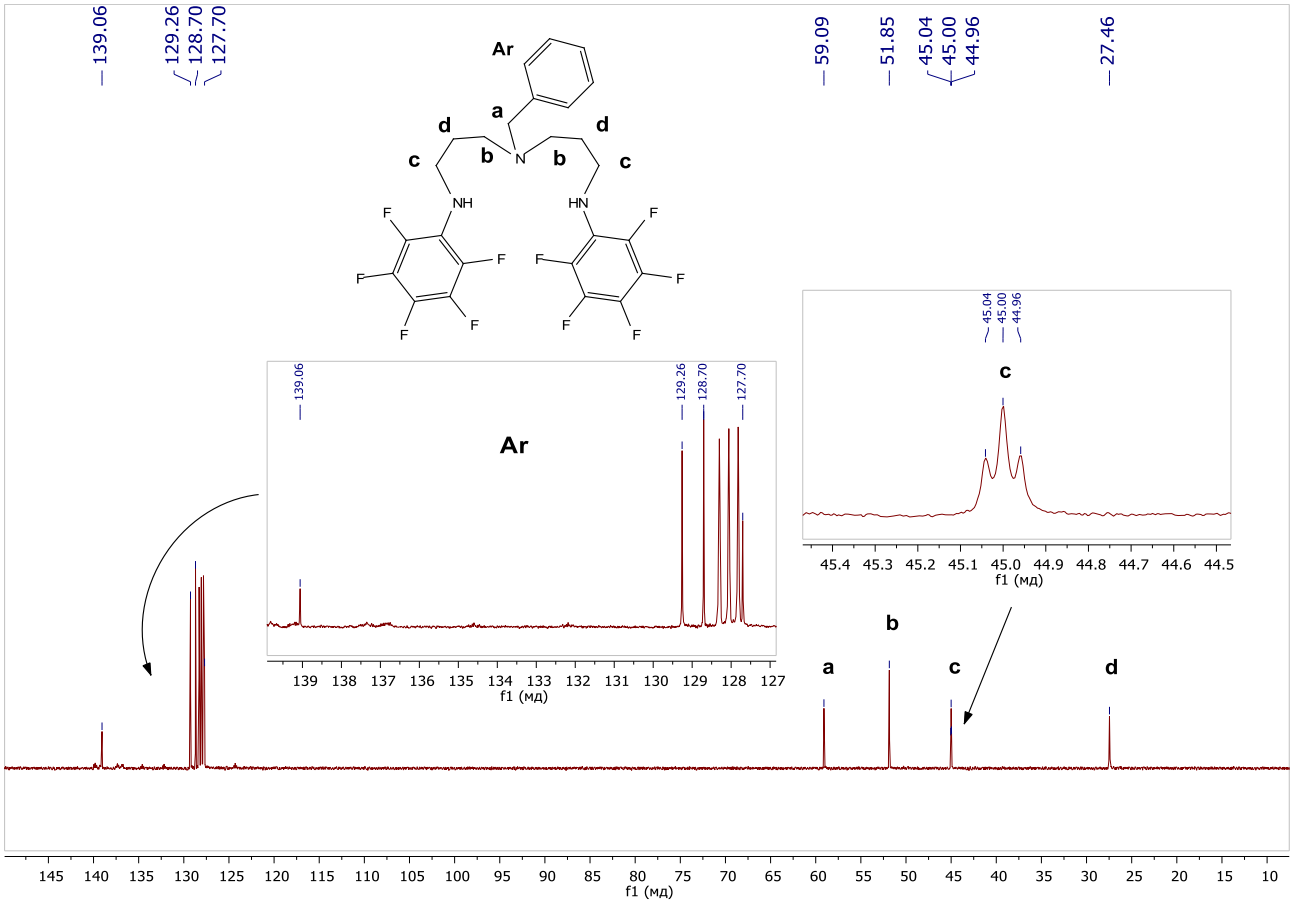


Рис. 17. Пример ^{13}C ЯМР-спектра **20** в C_6D_6

Таким образом, было получено четыре лиганда NNN-типа, содержащих различные заместители при атоме азота и с разной длиной алкильного спейсера.

3.2. Синтез комплексов галлия

3.2.1. Синтез комплексов галлия на основе лигандов ONO-типа

Полученные в предыдущей части работы лиганды были введены в реакцию с хлоридом галлия.

Аминобисфенольные лиганды депротонировали действием двух эквивалентов *n*-BuLi при –20 °C в ТГФ и добавляли раствор хлорида галлия в *н*-гексане. Затем меняли растворитель на толуол и удаляли нерастворимый в нем хлорид лития. Полученные комплексы были выделены кристаллизацией из системы *н*-гексан-толуол и охарактеризованы методами спектроскопии ЯМР.

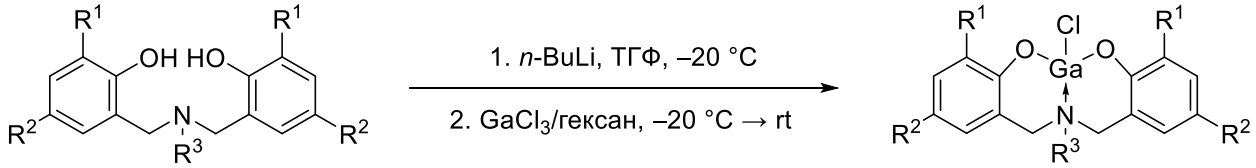


Схема 24. Синтез хлоридных комплексов галлия на основе аминобисфенолов

Таблица 2. Синтезированные комплексы на основе аминобисфенольных лигандов

Номера соединений	R_1	R_2	R_3	Выход, %
26	*t*-Bu	*t*-Bu	*n*-Pr	28
27	*t*-Bu	Me	*n*-Pr	18
28	$Ph(CH_3)_2C$	Me	*n*-Pr	31
29	*t*-Bu	*t*-Bu	*n*-Bu	53
30	*t*-Bu	Me	*n*-Bu	57
31	$Ph(CH_3)_2C$	Me	*n*-Bu	94
32	*t*-Bu	*t*-Bu	*i*-Bu	26
33	*t*-Bu	Me	*i*-Bu	66
34	*t*-Bu	*t*-Bu	Bn	36
35	*t*-Bu	Me	Bn	24
36	$Ph(CH_3)_2C$	Me	Bn	44
37	*t*-Bu	*t*-Bu	Cy	37

Поскольку при комплексообразовании получалась жесткая структура с центральным тетракоординированным атомом галлия, протоны метиленовых групп у атома азота становились диастереотопными. Таким образом, в спектрах ЯМР ^{1}H всех комплексов вместо характерного синглета, присутствовавшего для лигандов в области 3.70–3.30 м.д. (в C_6D_6), наблюдалось расщепление в два дублета (**рис. 18 a, b**).

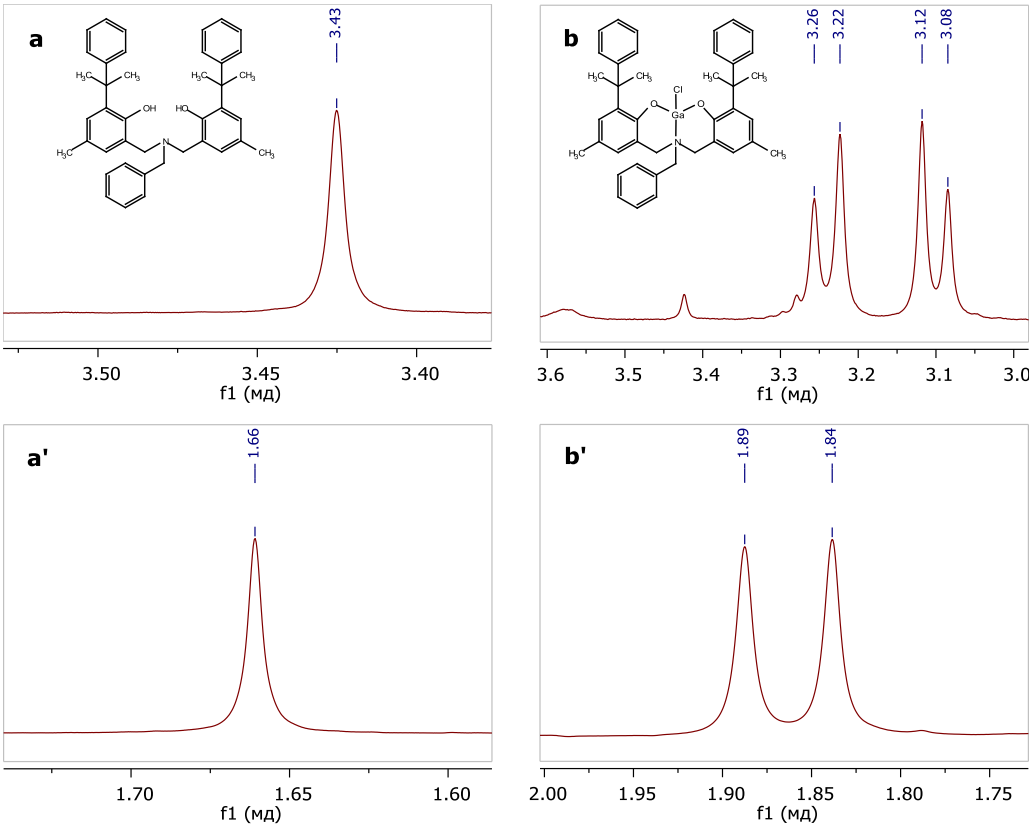


Рис. 18. Фрагменты ^{1}H ЯМР-спектров лиганда **11** (**a**, **a'**) и соответствующего комплекса **36** (**b**, **b'**). (**a**, **b** — фрагмент NC***H₂***Ar; **a'**, **b'** — фрагмент C(C***H₃***)₂Ar)

Кроме того, в спектрах комплексов, содержащих в *о*-положении к кислороду объемный кумиловый заместитель, сигналы метильных групп наблюдались как два синглета (**рис. 18 a', b'**), что однозначно свидетельствует о затруднении вращения вокруг связи С-С и является следствием образования комплекса, имеющего жесткий галлиевый центр. Точно такая же картина наблюдается для спектров ЯМР ^{13}C, где сигналы метильных групп кумильного заместителя представлены двумя сигналами.

Структуры комплексов **37** и **36** подтверждены методом РСА.

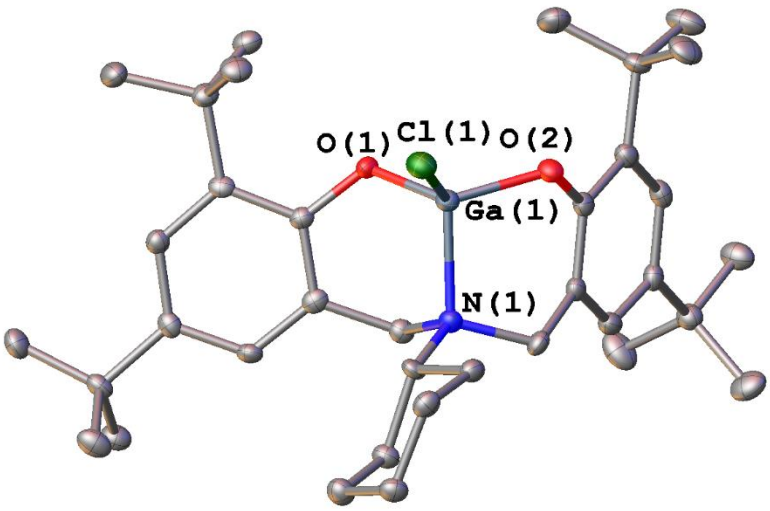


Рис. 19. Молекулярная структура соединения **37**. Атомы водорода не показаны

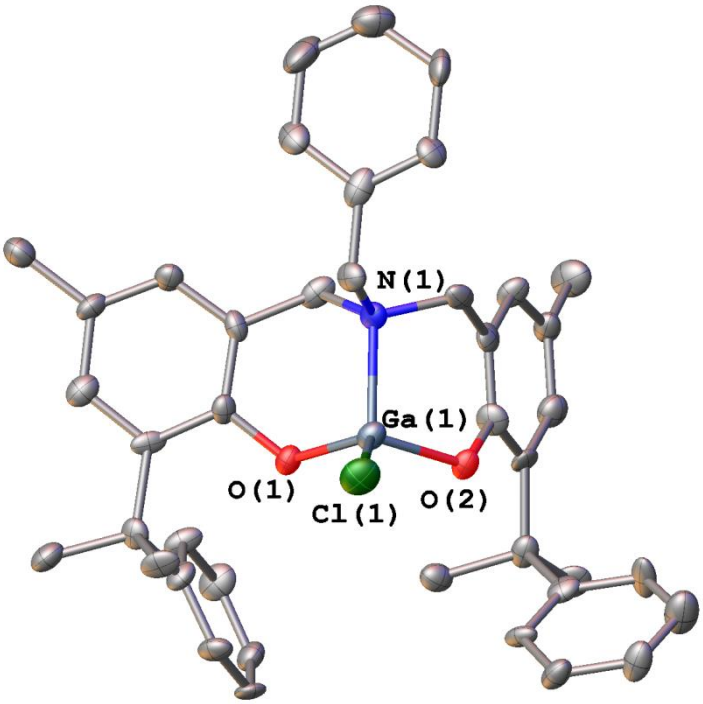


Рис. 20. Молекулярная структура соединения **36**. Атомы водорода не показаны

В обоих случаях наблюдается наличие в ячейке двух независимых молекул. Длины связей и валентные углы вокруг атома галлия для **36** и **37** близки между собой. Интересно отметить, что по сравнению с исходными лигандами наблюдается очень незначительное (0.02-0.04 Å) удлинение связей C-N, а длины связей C-O в комплексах и исходных лигандах не отличаются в пределах погрешности.

Геометрия центрального атома галлия близка к тетраэдрической Вычисленное значение τ, т.е. отклонения геометрии от тетраэдра (τ = 1 для тетраэдра и τ = 0 для плоского квадрата) составляет 0.733 и 0.742 для двух независимых молекул в структуре **37**. Для **36** величины τ составляют 0.750 и 0.747. Таким образом, геометрию центрального атома можно назвать искаженным тетраэдром.

Необычную кристаллическую структуру удалось установить для незначительной примеси, неожиданно выросшей в процессе выделения хлоридного комплекса **31** (**рис. 21**).

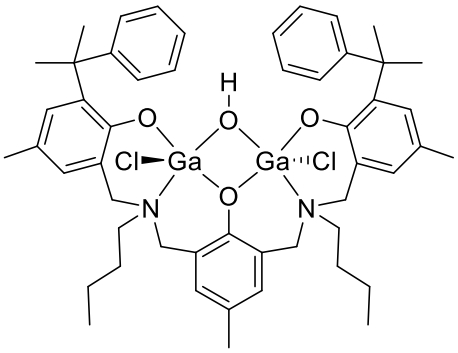


Рис. 21. Структура примеси **31d**, выделенной при кристаллизации комплекса **31**

Структура представляет собой биядерный комплекс, подвергшийся частичному гидролизу. В результате этого атом галлия имеет тетрагонально-пирамидальную геометрию с атомом хлора в апикальном положении.

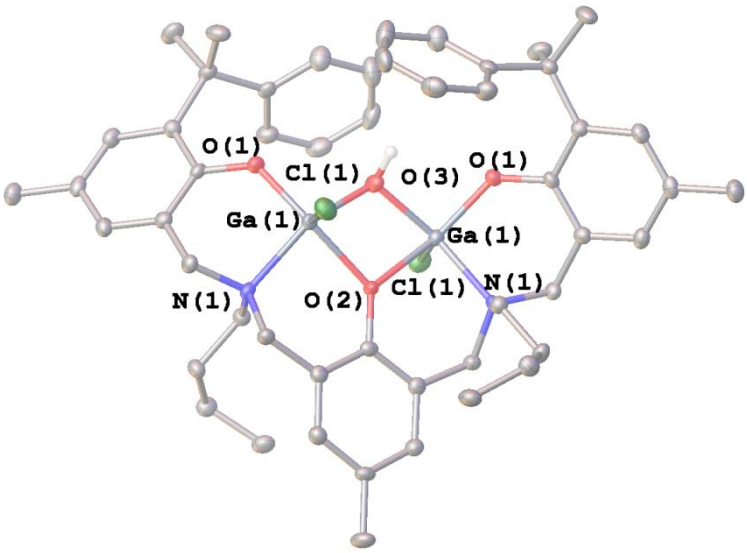


Рис. 22. Молекулярная структура димера **31d**. Атомы водорода не показаны (кроме ОН-группы)

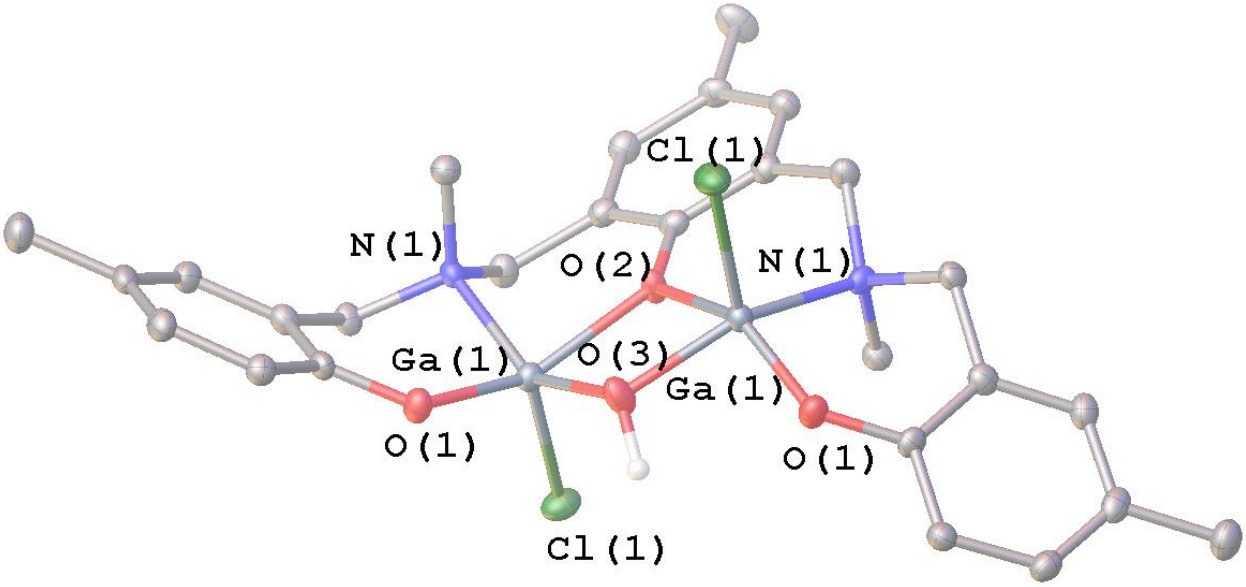
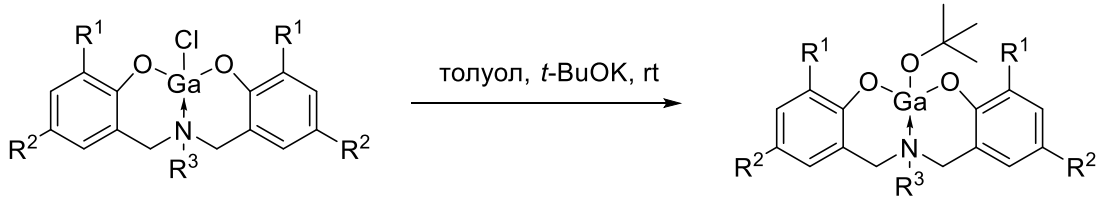


Рис. 23. Молекулярная структура димера **31d**, тетрагонально-пирамидальное окружение атомов галлия. Кумильные группы, часть *н*-бутильных заместителей и атомы водорода не показаны, кроме атомов водорода мостиковой ОН-группы

Образование такого продукта может быть объяснено следующим образом. При синтезе исходного кумилметилфенола в продукте оставалась незначительная примесь *п*-крезола, от которой никак не удавалось очиститься. Далее, в реакции Манниха он тоже давал соответствующий продукт — бисаминотрисфенол, который может рассматриваться как

пентадентатный лиганд ONONO-типа. Примеры таких лигандов и комплексов на их основе известны (см., например [89, 90]). Координация этого соединения с трихлоридом галлия привела к биядерному комплексу, который при проведении дальнейших манипуляций подвергся частичному гидролизу с образованием мостиковой гидроксильной группы.

Ранее, в работе [91] было показано, что хлоридные комплексы не активны при инициации ROP. Поэтому полученные аминобисфенольные комплексы были введены в реакцию с *трет*-бутилатом калия. При этом образовывались соответствующие *трет*-бутоксильные аналоги (**схема 25**). Последние оказались крайне неустойчивы и при попытке выделения разлагались.



27: R^1 = *t*-Bu, R^2 = Me, R^3 = *n*-Pr
29: R^1 = R^2 = *t*-Bu, R^3 = *n*-Bu
37: R^1 = R^2 = *t*-Bu, R^3 = Cy
32: R^1 = R^2 = *t*-Bu, R^3 = *i*-Bu

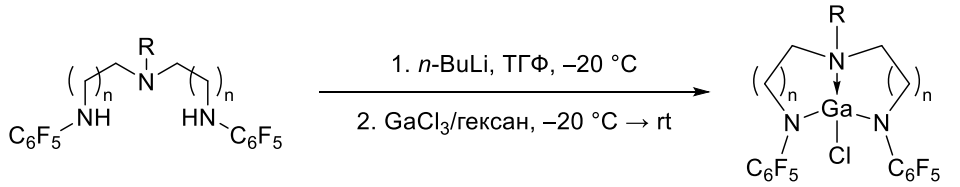
41: R^1 = *t*-Bu, R^2 = Me, R^3 = *n*-Pr
42: R^1 = R^2 = *t*-Bu, R^3 = *n*-Bu
43: R^1 = R^2 = *t*-Bu, R^3 = Cy
44: R^1 = R^2 = *t*-Bu, R^3 = *i*-Bu

Схема 25. Взаимодействие хлоридных комплексов галлия на основе аминобисфенолов с *трет*-бутилатом калия

Образование таких комплексов фиксировалось по спектрам ЯМР ^{1}H при проведении реакции непосредственно в ампуле. Мониторинг показал, что во всех случаях реакция лигандного обмена проходит в течение 5-10 минут и зафиксировать кинетику протекания реакции практически не удается. Таким образом, было принято решение о том, что непосредственный инициатор полимеризации — алкоксидный комплекс, будет получаться *in situ*.

3.2.2. Синтез комплексов галлия на основе лигандов NNN-типа

Синтез комплексов галлия на основе лигандов NNN-типа проводился аналогично аминобисфенольным (**схема 26**). Все полученные соединения являются белыми или желтоватыми порошками. Комплекс**,** содержащий две мостиковых CH_2-группы и бензил при центральном атоме азота, выделить в чистом виде не удалось, хотя на спектрах ЯМР присутствуют характерные для него сигналы.



17: R = Me, *n* = 1
18: R = Me, *n* = 2
19: R = Bn, *n* = 2

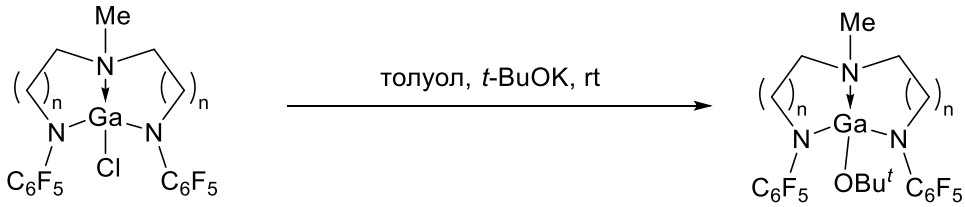
38: R = Me, *n* = 1, 51%
39: R = Me, *n* = 2, 57%
40: R = Bn, *n* = 2, 32%

Схема 26. Синтез хлоридных комплексов галлия на основе NNN-лигандов

В спектрах ^{1}H ЯМР комплексов также наблюдаются заметные изменения по сравнению с лигандами. Поскольку в этих случаях также происходит образование жесткого каркаса, атомы водорода у ближайших к металлоцентру метиленовых групп становятся диастереотопными, что выражается в расщеплении сигналов фрагментов C***H₂***$CH_2NC_6F_5$ и CH_2C***H₂***NC_6F_5 (**рис. 24 a, a'** и **b, b'** соответственно). В случае лигандов **18 и 20,** содержащих три мостиковых CH_2-группы, расщепление сигналов вблизи центрального атома азота (RNC***H₂***) не обнаруживается (**рис. 24 c, c')**.

К сожалению, в случае таких комплексов нам не удалось вырастить подходящие кристаллы для анализа методом РСА.

Алкоксидные комплексы на основе NNN-лигандов получали аналогично аминобисфенольным. Образование происходило также в течение 5-10 минут.



39: R = Me, *n* = 2
40: R = Bn, *n* = 2

45: R = Me, *n* = 2
46: R = Bn, *n* = 2

Схема 27. Синтез алкоксидных комплексов на основе NNN-лигандов из соответствующих хлоридов

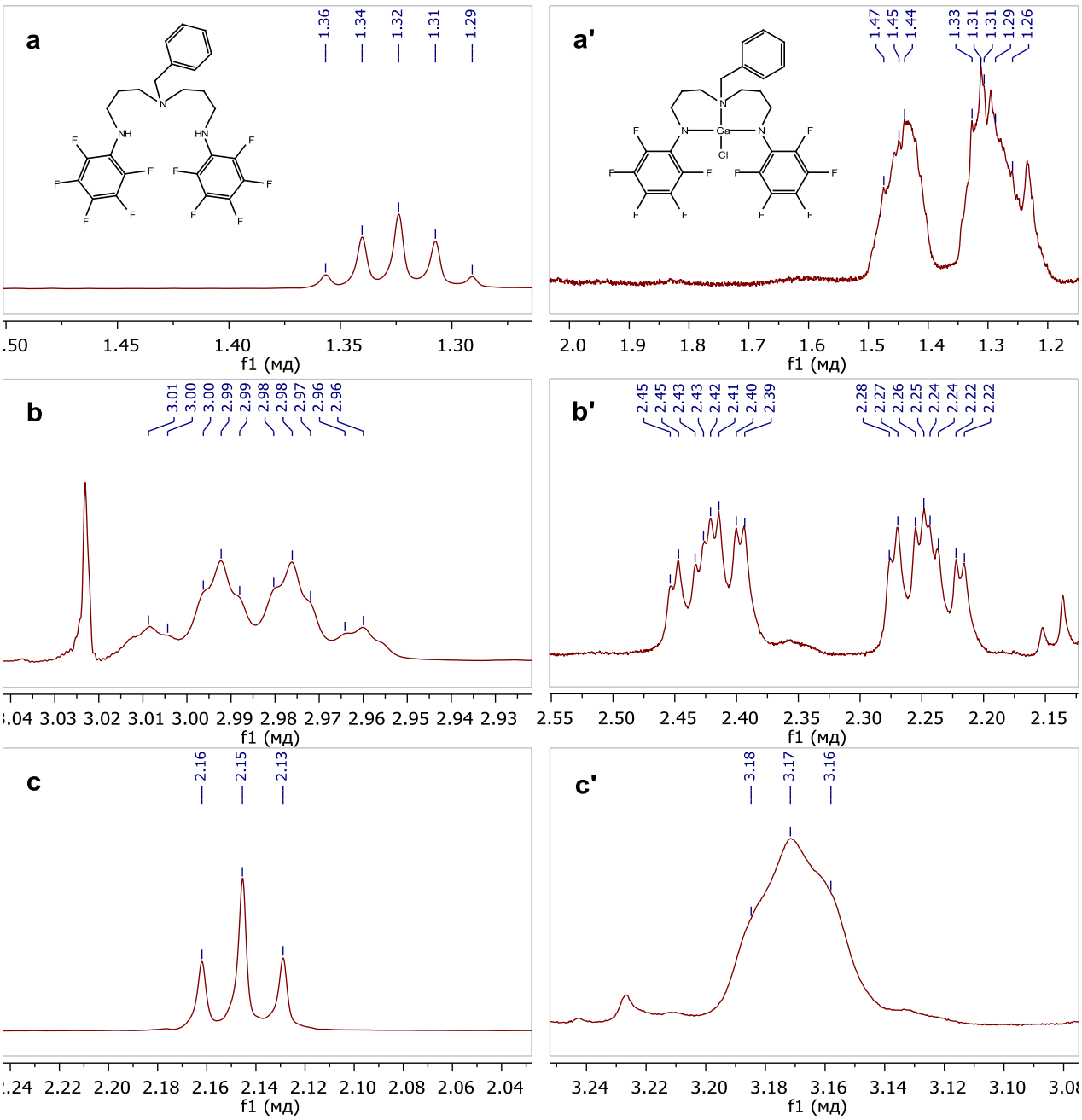


Рис. 24. Фрагменты ^{1}H ЯМР-спектров лиганда **20** (**a**, **b**, **c**) и соответствующего комплекса **40** (**a'**, **b'**, **c'**). (**a**, **a'**— фрагмент $CH_2C\boldsymbol{H_2}CH_2NC_6F_5$; **b**, **b'**— фрагмент $C\boldsymbol{H_2}NC_6F_5$; **c**, **c'**— фрагмент $RNC\boldsymbol{H_2}CH_2$)

Таким образом, были получены 12 аминобисфенольных комплексов галлия ONO- и 3 комплекса NNN-типа.

3.3. Полимеризация циклических сложных эфиров (ROP)

Все полученные в предыдущей части работы комплексы испытывали в полимеризации ROP различных мономеров: ε-капролактона, *L*-лактида и их смеси.

Полимеризация, инициируемая аминобисфенольными и триаминовыми комплексами галлия, проводилась следующим образом: в атмосфере аргона к раствору хлоридного комплекса в толуоле добавлялся *трет*-бутилат калия, затем через 15 минут мономер добавляли толуол для достижения концентрации мономера 1 моль/л. После при интенсивном перемешивании колбу со смесью опускали в масляную баню, нагретую до 80 °С. Степень протекания полимеризации определяли при помощи ^{1}Н ЯМР, отбирая пробы через определенные временные интервалы (15 мин, 1 ч, 3 ч, 24 ч и далее по необходимости через каждые 24 ч). Степень конверсии мономера в полимеризации вычисляли по отношению величин интегралов характерных сигналов полимера к мономеру. Полученные ПКЛ представляют собой белый порошок, они анализировались методом гель-проникающей хроматографии (ГПХ).

В результате проведенного эксперимента можно сделать следующие выводы. Аминобисфенольные комплексы в полимеризации ε-капролактона проявили в основном умеренную активность, тогда как при полимеризации *L*-лактида и его смеси с ε-капролактоном активность оказалось чрезвычайно низкой. При полимеризации *L*-лактида наблюдалось образование смеси олигомеров с исходным мономером, дальнейшая полимеризация не протекала. Аналогичная закономерность наблюдалась и для случаев смеси мономеров, причем признаков полимеризации ε-капролактона также не обнаруживалось.

Исходя из результатов эксперимента (**таблица 3**), видно, что быстрее всего полимеризация ε-капролактона протекала в случае комплексов, содержащих менее объемные заместители в *п*-положении ароматического кольца, что оказалось довольно неожиданным фактом, так как изначально предполагалось, что значительное влияние на процесс ROP мономеров будут оказывать именно *о*-заместители, варьирование которых не играло решающую роль. В итоге можно составить следующий ряд комплексов галлия в порядке уменьшения их активности: 2-*трет*-бутил-4-метилфенолы – 2-кумил-4-метилфенолы – 2,4-ди-*трет*-бутилфенолы.

Таблица 3. Полимеризация ROP, инициируемая комплексами галлия на основе лигандов ONO-типа **26-37**

Инициатор	*t*	Конверсия, (%)	M_n^a(теор.), (г/моль)	M_n^b(ГПХ), (г/моль)	M_w/M_n
26	15 мин	14	10044	9701	1.22
	1 ч	28			
	3 ч	32			
	24 ч	88			
27	15 мин	16	11414	10643	1.91
	1 ч	35			
	3 ч	82			
	24 ч	100			
28	15 мин	29	11414	14280	1.87
	1 ч	58			
	3 ч	100			
29	3 ч	29	11414	9661	2.64
	24 ч	31			
	4 суток	100			
30	15 мин	35	11414	16210	1.64
	1 ч	94			
	3 ч	100			
31	3 ч	22	10843	10389	1.67
	24 ч	65			
	3 суток	95			
32	1 ч	17	11414	5752	1.49
	3 ч	26			
	24 ч	49			
	4 суток	100			
33	15 мин	22	11186	10576	1.60
	1 ч	91			
	3 ч	98			
34	15 мин	11	10957	12886	3.30
	1 ч	20			
	3 ч	39			
	24 ч	96			
35	15 мин	93	11300	10060	2.28
	1 ч	99			
36	15 мин	63	11300	10437	1.55
	1 ч	66			
	3 ч	76			
	24 ч	99			
37	15 мин	32	11186	8840	1.97
	1 ч	65			
	3 ч	69			
	24 ч	89			
	48 ч	98			

Условия: полимеризация ε-CL в растворе толуола, 80ºC, $[\varepsilon\text{-CL}]_c$ = 1.0 моль/л; $[\varepsilon\text{-CL}]_0/[\text{In}]$= 100:1 (In — инициатор). [a] Вычислено в соответствии M_n (теор.) = [молекулярная масса мономера] × [мольная концентрация мономера]/[мольная концентрация инициатора] × (конверсия %). [b]Вычислено в соответствии $M_n = 0.56 \times M_n$(ГПХ) для ПКЛ

При варьировании заместителей при атоме азота в комплексах с одинаковыми ароматическими заместителями можно отметить следующее. В случае 2-*трет*-бутил-4-метилфенолов (**30**, **33**, **35**) наблюдается схожая активность при различных заместителях, кроме комплекса **27**, содержащего *n*-Pr, активность которого немного ниже. В случае 2-кумил-4-метилфенолов комплексы **28**, **31** имеют близкие значения активности, тогда как активность комплекса **36** с *н*-бутильным заместителем заметная ниже. При рассмотрении 2,4-ди-*трет*-бутилфенолов комплексов (**26**, **34**, **37**) проявили схожую активность, а активность комплексов **29**, **32** с бутильными заместителями при азоте, аналогично кумильным, была заметно меньше. Наиболее активным среди всех комплексов оказался **35**, содержащий бензильный заместитель при азоте (конверсия 93% и 99% за 15 мин и 1 ч соответственно).

Молекулярные массы получаемых при полимеризации ПКЛ лежат примерно в интервале 9000-16000 г/моль. Исследуемые комплексы показали низкий контроль над массовым распределением (M_w/M_n). Так значения M_w/M_n ПКЛ при использовании большинства комплексов получаются примерно равными или большими 1.50. Имеется единственный случай 26, когда M_w/M_n = 1.22.

При исследовании инициирования ROP ε-капролактона комплексами **38, 39, 40** на основе лигандов NNN-типа следует получается следующая закономерность (**таблица 4**).

Таблица 4. Полимеризация ROP, инициируемая комплексами галлия на основе лигандов NNN-типа (**38-40)**

Инициатор	*t*	Конверсия, (%)	M_n^a(теор.), (г/моль)	M_n^b(ГПХ), (г/моль)	M_w/M_n
38	15 мин	92	11414	16008	5.33
	1 ч	100			
39	3 ч	36	6848	8676	2.93
	24 ч	43			
	48 ч	51			
	3 суток	60			
40	1 ч	40	7 647	6922	3.50
	3 ч	50			
	24 ч	57			
	2 суток	67			

Условия: полимеризация ε-CL в растворе толуола, 80ºC, $[\varepsilon\text{-CL}]_c$ = 1.0 моль/л; $[\varepsilon\text{-CL}]_0/[\text{In}]$= 100:1 (In — инициатор). [a] Вычислено в соответствии M_n (теор.) = [молекулярная масса мономера] × [мольная концентрация мономера]/[мольная концентрация инициатора] × (конверсия %). [b]Вычислено в соответствии $M_n = 0.56 \times M_n$(ГПХ) для ПКЛ

Комплекс галлия **38**, мостиковый фрагмент которого содержит две CH_2-группы, оказался самым активным (конверсия 100% за 1 ч) и на порядок активнее комплексов **38**, **39** (конверсия 60% и 67% за 3 и 2 суток соответственно), длина мостика которых составляет 3 CH_2-группы. Контроль у всех комплексов над массовым распределением отсутствует, значения M_w/M_n лежат выше 2.90. Изменение заместителя при центральном атоме азота **38, 39** (Me и Bn соответственно) не оказывает заметного влияния на активность. Полимеризация *L*-лактида этими комплексами не исследовалась.

Был получен модифицированный полимер (γ-бензилокси-ε-капролактон) по описанной в литературе методике [92] (схема 27), который ввели в полимеризацию с комплексами на основе ONO- и NNN-лигандов **(36** и **38** соответственно).

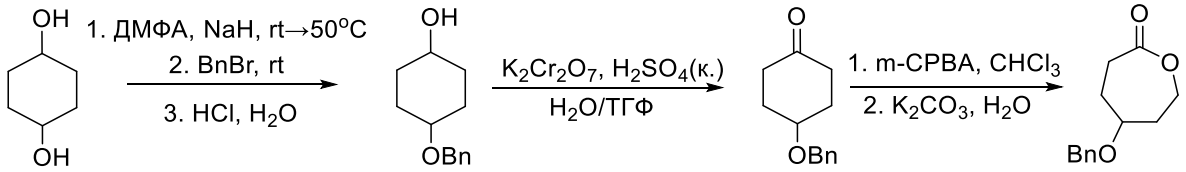


Схема 27. Синтез γ-бензилокси-ε-капролактона

В случае 36 наблюдалась довольно низкая активность в полимеризации модифицированного мономера, которая длилась неделю, в результате чего был выделен поли(γ-бензилокси-ε-капролактон) в виде клейкой субстанции. Интересно, что 38 оказался абсолютно не активен в полимеризации γ-бензилокси-ε-капролактона.

Таблица 5. Полимеризация ROP, инициируемая комплексом 36

Инициатор	*t*	Конверсия, (%)	M_n^a(теор.), (г/моль)	M_n^b(ГПХ), (г/моль)	M_w/M_n
36	3 ч	3	19150	7127	1.40
	24 ч	30			
	48 ч	50			
	3 суток	57			
	4 суток	73			
	неделя	87			

Условия: полимеризация γ-OB-ε-CL в растворе толуола, 80ºC, $[\varepsilon\text{-CL}]_c$ = 1.0 моль/л; $[\varepsilon\text{-CL}]_0/[In]$= 100:1 (In — инициатор). [a] Вычислено в соответствии M_n (теор.) = [молекулярная масса мономера] × [мольная концентрация мономера]/[мольная концентрация инициатора] × (конверсия %). [b]Вычислено в соответствии $M_n = 0.56 \times M_n$(ГПХ) для ПКЛ

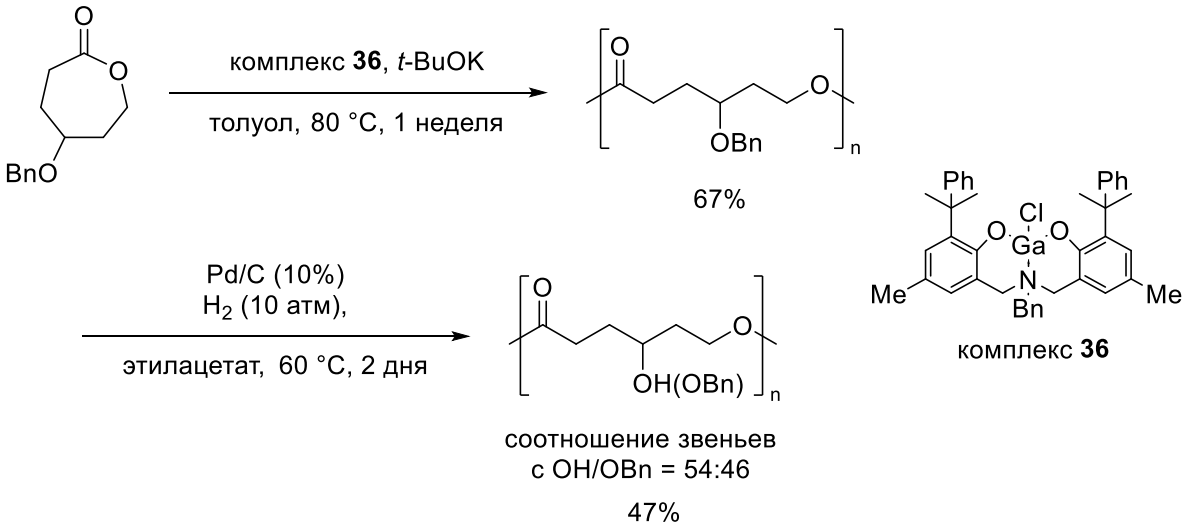


Схема 29. ROP γ-бензилокси-ε-капролактона с получением модифицированного ПКЛ и последующее гидрирование с частичным удалением бензильной группы

В дальнейшем провели гидрогенолиз полученного поли(γ-бензилокси-ε-капролактона) на палладиевом катализаторе с целью удалить бензильную защитную группу в довольно мягких условиях (схема 29) и получить гидрофильный ПКЛ для получения НЧ. Реакция не протекала при использовании катализатора Pd/C 5% в ДМФА и этилацетате при комнатной температуре. Однако, удалось добиться проведения гидрирования с использованием 10% Pd/C при 60 °C в течение 2 дней, в результате чего получили полимер, содержащий примерно звеньев 56%, что было подтверждено методом ^{1}H ЯМР. Синтезированный полимер также представляет собой клейкую массу. Анализ ГПХ для него не проводили.

3.4. Формирование полимерных наночастиц

Заключительной частью нашей работы стало формирование полимерных НЧ из полученных ранее при помощи галлиевых комплексов полимеров капролактона. Исходя из литературных данных, в нашей работе был выбран наиболее простой метод получения НЧ, а именно при помощи наноосаждения, как наиболее простой и не требующий использования специального оборудования.

Наночастицы получали из выбранного в качестве модели для отработки методики ПКЛ с небольшой молекулярной массой (M_n = 16210 г/моль, M_w = 26584 г/моль, M_w/M_n = 1.64,), полученного при помощи катализа ROP комплексом **30** в присутствии *трет*-бутилата калия. В качестве ПАВ для стабилизации дисперсной системы использовали полоксамеры («Pluoronic®»). Полоксамеры представляют собой тройные блок-сополимеры, состоящие из гидрофобных полиоксипропиленовых и более гидрофильных полиоксиэтиленовых звеньев (рис. 25). Их коммерческие названия задают при помощи шифра, состоящего из трех символов — латинской буквы и двух цифр, например, L64. Латинская буква означает физическое состояние полоксамера при комнатной температуре: F — flake (твердый), P — paste (пастообразный), L — liquid (жидкий). Затем, первая цифра в шифре, умноженная на 300, показывает примерную молекулярную массу (г/моль) гидрофобной части — полиоксипропилена, вторая цифра, умноженная на 10, — процентное содержание звеньев полиоксиэтилена.

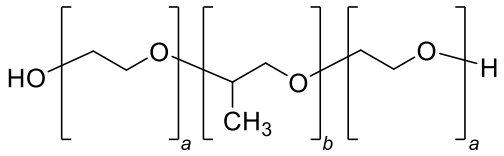


Рис. 25. Общая структура полоксамеров («Pluoronic®»)

Общая схема получения наночастиц выглядела следующим образом. К раствору полоксамера в воде при интенсивном перемешивании медленно небольшими порциями добавляли раствор ПКЛ в ацетоне, в результате практически мгновенно наблюдалось помутнение, и через несколько секунд смесь становилась «молочной» (**рис. 26**). Затем ацетон из смеси удаляли на роторном испарителе и анализировали получившиеся НЧ.

Размер НЧ (средний эффективный гидродинамический диаметр) устанавливали при помощи метода динамического светорассеяния на приборе «ZetaPlus» (Brookhaven, USA). Размеры полученных НЧ лежали в интервале 100-250 нм с узким распределением.

Рис. 26. Фотография «молока» из НЧ ПКЛ.

Далее, были проведены попытки оптимизации вышеуказанной методики синтеза НЧ. Для выбора наиболее подходящих полоксамеров был рассмотрен такой ряд: F127, F87, F68, P123, P85, L64. При использовании этих полоксамеров при одной и той же концентрации (5 мг/мл) наблюдалась следующая картина. В случае с L64 и F68 система оказывалась неустойчивой и разрушалась (выпадали хлопья полимера). В остальных случаях (F127, F87, P123, P85) система была стабильной. Результаты светорассеяния полученных НЧ приведены в **таблице 6**. Наиболее устойчивыми и воспроизводимыми оказались частицы, стабилизированные наиболее гидрофильными F87 и F127, они и были выбраны для дальнейшего использования.

Таблица 6. Результаты светорассеяния при проведении эксперимента с различными полоксамерами. *C*(полоксамер) = 5 мг/мл, *C*(ПКЛ) = 6.3 мг/мл.

Полоксамер	Средний $d_{НЧ}$, нм
F68	—
F87	177
F127	170
P85	231
P123	191
L64	—

Повторные измерения через недельные интервалы (всего 5 недель) не выявили заметных изменений в размере НЧ.

Также был проведен эксперимент с варьированием концентраций наиболее оптимальных полоксамеров (F87 и F127) при одной и той же концентрации ПКЛ в ацетоне (6.3 мг/мл). Результаты эксперимента представлены в **таблице 7**.

Таблица 7. Результаты светорассеяния при проведении эксперимента с различными концентрациями F87 и F127. *C*(ПКЛ) = 6.3 мг/мл.

Полоксамер	*C*, мг/мл	Средний $d_{НЧ}$, нм
F87	0.1	—
	1	142
	10	172
	50	359
F127	0.1	163
	1	145
	10	179
	50	437

При использовании F87 с концентрацией 0.1 мг/мл система с НЧ разрушалась. В остальных случаях размер частиц был примерно такой же, как и в предыдущим эксперименте для соответствующих полоксамеров, кроме концентраций 50 мг/мл, здесь наблюдалось значительное увеличение размера НЧ (порядка нескольких сотен). Причины такого увеличения не ясны, но можно предполагать, что это связано с изменением концентрационного режима полоксамера и, соответственно, изменением структурообразования в смешанной системе.

Помимо этого, провели эксперимент с варьированием концентраций ПКЛ (1, 10, 20 и 30 мг/мл) при заданных концентрациях полоксамеров F87 и F127 (5 мг/мл). В результате в опытах с концентрацией ПКЛ выше 20 мг/мл система быстро распадалась, в остальных система оставалась устойчивой, размер НЧ не выходил за границы интервала 140-180 нм.

Далее было решено исследовать стабильность НЧ в отсутствии полоксамеров. Для этого дисперсию частиц центрифугировали, а затем промывали водой. Эту процедуру проделывали несколько раз. После осаждения НЧ легко диспергировались при встряхивании и не слипались в отсутствие ПАВ, что демонстрирует довольно высокую устойчивость получаемых частиц.

Следующей задачей было установить возможность включения в НЧ молекул различных гидрофобных лекарственных средств. В качестве модельного гидрофобного соединения наиболее удобным и доступным оказался пирен, способный к флуоресценции. Известно, что структура флуоресцентного спектра пирена весьма чувствительна к внешнему окружению [93]. Наиболее заметные изменения наблюдаются в диапазоне от 370 до 400 нм. Например, в растворе метанола (полярное окружение) доминирует пик при 373 нм, тогда как

в циклогексане (гидрофобное окружение) наиболее интенсивным является пик при 384 нм (**рис. 27**).

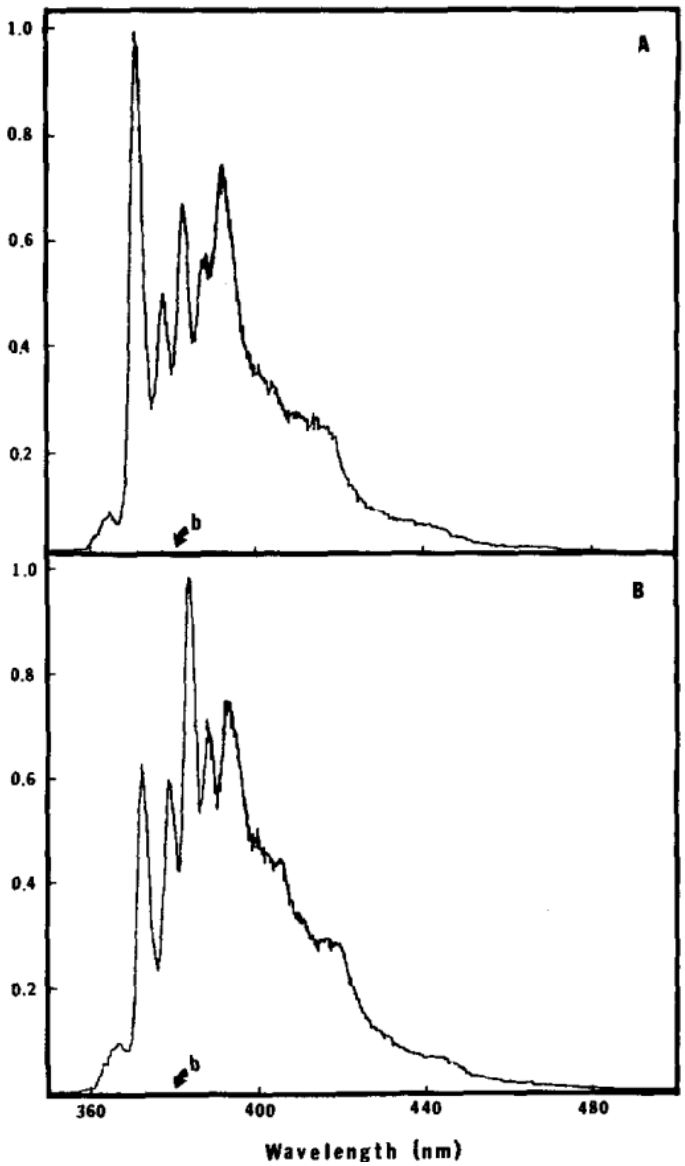


Рис. 27. Спектры флуоресценции пирена в метаноле (А) и в циклогексане (В) [93]

Для проведения эксперимента приготовили НЧ с флуоресцентной меткой в присутствии F127 по вышеописанной процедуре, добавив на стадии подготовки органической фазы пирен, также для сравнения спектров приготовили водный раствор пирена с и без F127. Итоговая концентрация пирена в пробах была равна: 1.7 мкг/мл для трехкомпонентной системы (НЧ+пирен+F127) и 17 мкг/мл для остальных случаев. Было получено три спектра флуоресценции соответственно (**рис. 28**) на флуориметре «Hitachi 650-10S».

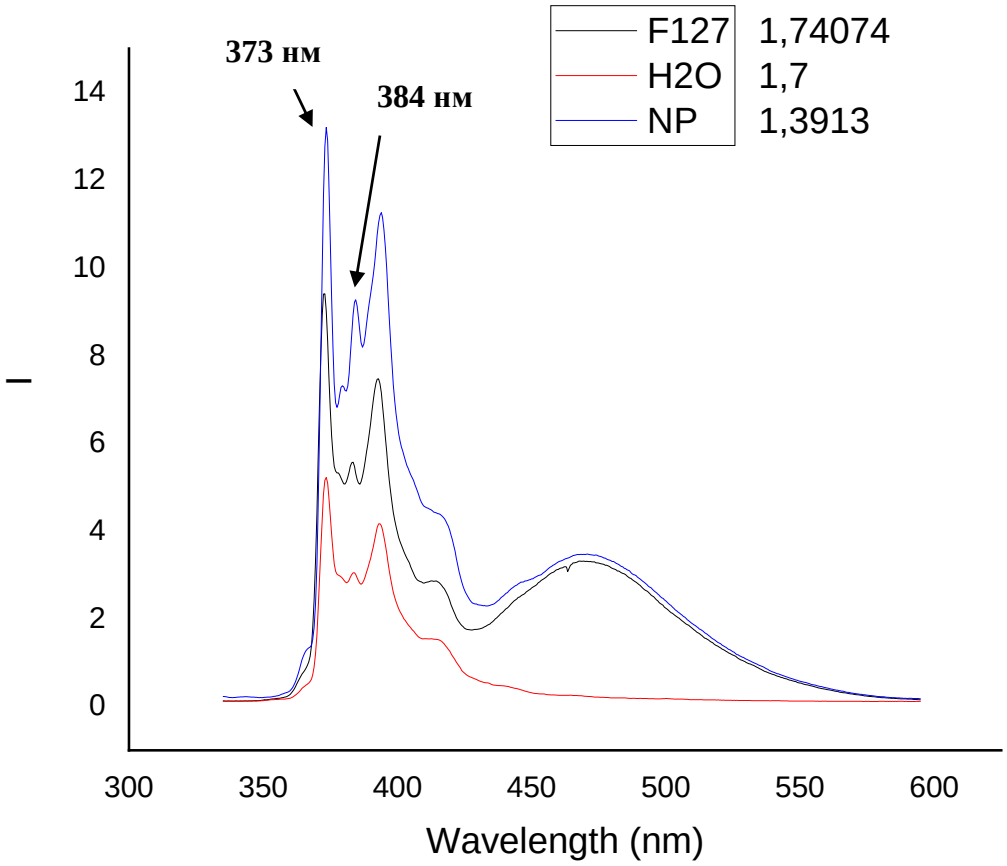


Рис. 28. Спектр флуоресценции пирена. Длина волны возбуждения 317 нм. Красным (H_2O) обозначен спектр водного раствора пирена без НЧ и полоксамера, черным (F127) — водный раствор пирена и полоксамера F127, синим (NP) — спектр пирена в системе НЧ, стабилизированных F127. В правом верхнем углу приведено соотношение интенсивностей сигналов при 373 нм к 384 нм.

Исходя из структуры спектров, можно утверждать, что происходит включение пирена в НЧ, это заметно по изменению интенсивности сигналов при 373 и 384 нм. Изменение соотношения этих сигналов в отсутствии НЧ практически не наблюдается. Тем не менее, стоит обратить внимание, что также происходит изменение характера спектра пирена в присутствии полоксамеров, а именно появляется уширенный эксимерный пик в длинноволновой области, что говорит об ассоциации пирена и стабилизации его ассоциатов молекулами полоксамера. Данный факт не позволил нам определить количественно, сколько включилось пирена, поэтому судить о его инкапсуляции мы можем лишь на качественном уровне. Таким образом, было установлено наличие включения в НЧ пирена.

Далее была проведена попытка подвергнуть НЧ ферментативному разложению при помощи липазы из поджелудочной железы свиньи (lipase from porcine pancreas). Для этого приготовили НЧ по вышеприведенной методике в буферном растворе (фосфатный буфер, pH

= 7.4) и отогнали оставшийся ацетон. Добавили раствор фермента в фосфатном буфере в концентрации соответствующей массовому соотношению фермента и частиц 1:25 и измеряли интенсивность рассеяния и размер частиц при помощи метода динамического светорассеяния в течение трех суток каждый час как при комнатной температуре, так и при 37 °C. В обоих случаях никаких изменений в интенсивности светорассеяния и размерах НЧ не наблюдалось, что указывает на высокую стабильность НЧ по отношению к данному ферменту. Аналогичный эксперимент, который проводили на флуориметре с НЧ, содержащими пирен, показал такой же результат.

По причине высокой устойчивости обычного ПКЛ к ферменту была произведена попытка получения НЧ из более гидрофильного ПКЛ с целью несколько понизить их стабильность. Для этого использовали поли(γ-гидрокси/бензилокси-ε-капролактон) (M_n = 7127 г/моль, M_w/M_n = 1.4) (**рис. 29**), полученный в результате вышеописанной полимеризации комплексами галлия и последующим частичным гидрированием.

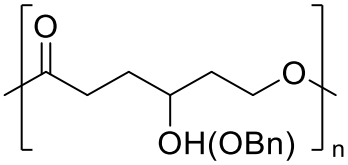


Рис. 29. Формула поли(γ-гидрокси/бензилокси-ε-капролактона)

Между тем, возникали опасения, что из такого ПКЛ могут не получиться НЧ в виду его повышенной гидрофильности, а, следовательно, более высокой растворимости в воде. Однако опасения были напрасны, в результате оптимизированной методики были получены НЧ с диаметром равным 166.4 нм и узким распределением по размеру. Это может быть объяснено тем, что полученный в результате гидрирования модифицированный ПКЛ содержит, как уже упоминалось выше, лишь половину звеньев с гидроксигруппой (54% звеньев с OH, 46% с OBn), тем самым не обладает значительной гидрофильностью, а бензильные группы могут, напротив, способствовать компактизации полимера при образовании НЧ.

Таким образом, была продемонстрирована возможность применения получаемых при помощи галлиевых комплексов полимеров (ПКЛ) для синтеза НЧ, которые затем можно использовать в качестве носителей различных гидрофобных молекул, в том числе и гидрофобных лекарств.

4. Выводы

1. Получено тринадцать тридентатных аминобисфенольных лигандов ONO-типа, содержащих различные заместители как в ароматических кольцах, так и при атоме азота. Обнаружено что ароматические амины не дают желаемых продуктов; побочные продукты выделены и охарактеризованы. Проверен альтернативный путь синтеза аминобисфенолов. Также было получено четыре тридентатных лиганда NNN-типа на основе замещенных триаминов. Все выделенные соединения были охарактеризованы методами ^{1}H и ^{13}C ЯМР-спектроскопии. Строение некоторых ONO-лигандов было подтверждено методом РСА.
2. На основе синтезированных ONO- и NNN-лигандов получены ранее неизвестные комплекса галлия. Строение всех соединений исследовано методами ^{1}H и ^{13}C ЯМР-спектроскопии. Структуры двух комплексов на основе ONO-лигандов изучены методом РСА.
3. Исследована каталитическая активность *трет*-бутоксильных производных полученных комплексов в полимеризации с раскрытием цикла циклических мономеров: ε-капролактона, *L*-лактида и их смеси. Обнаружено, что их активность в ROP лактида и его смеси с капролактоном крайне низкая. Однако, такие комплексы оказались активны только в полимеризации ε-капролактона. Замена заместителей в ароматическом кольце аминобисфенольных лигандов заметно влияет на активность комплексов: активность увеличивается в ряду ди-*трет*-бутилфенол — кумилметилфенол — *трет*-бутилметилфенол. Комплексы на основе лигандов NNN-типа проявили также умеренную активность. Увеличение длины алкильного спейсера отрицательно влияет на активность комплексов.
4. Синтезирован модифицированный капролактон (γ-бензилокси-ε-капролактон), проведена его полимеризация, а также гидрирование полученного полимера.
5. Синтезированы наночастицы из полученных полимеров: поли(ε-капролактона) и поли(γ-гидрокси/бензилокси-ε-капролактона). Оптимизирована методика, показана возможность включения модельного гидрофобного соединения пирена, продемонстрирована стабильность наночастиц в течение длительного времени.

5. Экспериментальная часть

Органический синтез и полимеризация

Все операции с производными галлия проводились в атмосфере сухого аргона с использованием стандартной техники Шленка. Спектры ЯМР ^{1}H и ^{13}C регистрировали при температуре (25 °C) (если не указано другое) на спектрометрах Bruker Avance 400 и Agilent 400 MR с рабочей частотой 400 МГц и 100 МГц. Растворители (остаточные протоны дейтерорастворителей) — $CDCl_3$, C_6D_6: химические сдвиги указаны относительно Me_4Si.

Растворители очищали по стандартным методикам. Тетрагидрофуран выдерживали над гидроксидом калия, а затем кипятили и перегоняли над металлическим натрием в присутствии бензофенона. Толуол, *н*-гексан кипятили, а затем перегоняли над металлическим натрием. диметилформамид и ацетонитрил абсолютировали кипячением над CaH_2. Этилацетат перегоняли над безводным $CaCl_2$.

Данные рентгенодифракционых исследований были получены при 100 и 139 К на «Bruker Quest D8» дифрактометре, оснащенном Photon-III детектором (ϕ- и ω-сканирование), при использовании Mo K_α-излучения. Учет поглощения проводили полуэмпирически по программе SADABS 2016/2 [94]. Структуры были решены прямым методом при использовании SHELXT [95] и уточнены по F2 при помощи SHELXL-2018 [96]. Атомы были уточнены с индивидуальными анизотропными (неводородные атомы) или изотропными (атомы водорода) параметрами атомных смещений.

Колоночная хроматография проводилась на силикагеле Merck Silica Gel (размер частиц 40-63 μм). Для тонкослойной хроматографии использовались пластинки Machenerey-Nagel ALUGRAM SIL G/UV_{254}.

Гель-проникающая хроматография проводилась на ВЭЖХ-хроматографе (колонка Phenogel 10^4A, рефрактометрический детектор), растворитель — ТГФ, скорость потока — 1 мл/мин, концентрация образца — 1%, объем образца — 200 μл. Калибровку системы проводили по полистирольным стандартам.

Кристаллографические данные для структур:

Лиганд 3: $C_{37}H_{45}NO_2$, триклинная, P-1, a 12.2115(14) Å, b 15.1128(19) Å, c 19.125(3) Å, α 66.735(4)°, β 84.436(6)°, γ 69.387(4)°, V 3031.3 $Å^3$, Z 4

Лиганд 11: $C_{41}H_{45}NO_2$, триклинная, P-1, a 10.1858(7) Å, b 11.5504(8) Å, c 14.6284(10) Å, α 88.272(2)°, β 81.676(2)°, γ 73.502(2)°, V 1632.68 $Å^3$, Z 2

Лиганд 12: $C_{36}H_{57}NO_2$, моноклинная, P 2_1/c, a 15.083(3)Å, b 12.225(3) Å, c 18.630(4) Å, β 106.12(3)°, V 3300.12 $Å^3$, Z 4

Комплекс 36: $C_{41}H_{43}ClGaNO_2$, триклинная, P-1, a 15.211(5) Å, b 15.355(5) Å, c 15.761(6) Å, α 88.723(9)°, β 72.740(9)°, γ 86.985(13)°, V 3510.49 Å^3, Z 4

Комплекс 37: $C_{36}H_{55}ClGaNO_2$, моноклинная, P 2_1/c, a 24.7612(9) Å, b 14.9681(8) Å, c 19.7738(8) Å, β 108.6680(10)°, V 6943.16 Å^3, Z 8

Комплекс 31d: $C_{20}H_{20}GaN_2O_2$, моноклинная, C 2/c, a 19.375(4) Å, b 23.091(5) Å, c 11.868(2) Å, β 107.24(3)°, V 5071.05 Å^3, Z 12

Формирование и анализ полимерных НЧ

Для синтеза наночастиц использовались следующие растворители и реактивы: деионизированная вода, ацетон «ЧДА», тройные блок-сополимеры полиоксиэтилена и полиоксипропилена («Pluoronic»), пирен (98%, Sigma-Aldrich), фосфатный буферный раствор «Thermo Fisher Scientific» (pH = 7.4), липаза из поджелудочной железы свиньи (lipase from pancreas porcine, Sigma-Aldrich).

Анализ наночастиц проводили методом динамического светорассеяния на приборе «ZetaPlus» (Brookhaven, USA), регистрация флуоресцетных спектров осуществлялась на приборе «Hitachi 650-10S».

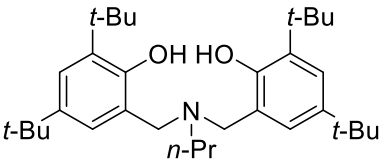
Пример методики синтеза наночастиц:

Навеску полимера 20 мг растворили в 2 мл ацетона при нагревании. Затем органическую фазу добавили небольшими порциями к 50 мг полоксамера в 10 мл воды при комнатной температуре и интенсивном перемешивании. Затем из образовавшейся водной дисперсии наночастиц удалили ацетон при пониженном давлении. Полученные наночастицы в дальнейшем использовали для анализа различными методами. При оптимизации условий проводили варьирование концентрации компонентов, оставляя основные шаги и объемы без изменений.

5.1. Синтез лигандов

5.1.1. Синтез лигандов ONO-типа

Синтез лиганда (1)



1

В колбу на 100 мл поместили 2,4-ди-*трет*-бутилфенол (10.00 г, 48.47 ммоль), 36% водный раствор формальдегида (4.0 мл, 48.47 ммоль), *н*-пропиламин (2.0 мл, 24.24 ммоль) и 40 мл воды. Смесь кипятили при интенсивном перемешивании 9 ч. Контроль реакции проводили методом ТСХ (элюент петролейный эфир/этилацетат = 10:1, R_f = 0.74). По окончании реакции водную фазу декантировали с осадка и экстрагировали CH_2Cl_2. Осадок растворили в CH_2Cl_2, объединенные органические вытяжки промыли водой (2×75 мл) и высушили над безводным Na_2SO_4. После

удаления растворителя при пониженном давлении остаток кристаллизовали из 30 мл метанола. Получили 9.11 г продукта в виде белого порошка. Выход: 76%.

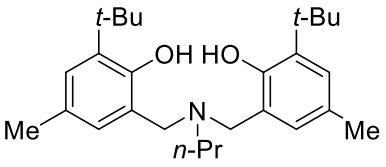
Спектр ЯМР ^{1}H (δ, м.д., $CDCl_3$): 7.23 (д., *J* = 2.4 Гц, 2H, Ar), 6.93 (д., *J* = 2.4 Гц, 2H, Ar), 3.69 (с., 4H, NC***H₂***Ar), 2.55–2.49 (м., 2H, C***H₂***C*H*$_2$CH$_3$), 1.71–1.60 (м., 2H, CH$_2$C***H₂***CH$_3$), 1.41 (с., 18H, C(C***H₃***)$_3$), 1.29 (с., 18H, C(C***H₃***)$_3$), 0.89 (т., *J* = 7.4 Гц, 3H, CH$_2$CH$_2$C***H₃***).

Спектр ЯМР ^{13}C (δ, м.д., $CDCl_3$): 152.54, 141.60, 136.13, 125.19, 123.59, 121.84 (Ar), 57.33 (N***C***H$_2$Ar), 55.62 (***C***H$_2$CH$_2$CH$_3$), 34.99 (***C***(CH$_3$)$_3$), 34.31 (***C***(CH$_3$)$_3$), 31.79 (C(***C***H$_3$)$_3$), 29.82 (C(***C***H$_3$)$_3$), 19.50 (CH$_2$***C***H$_2$CH$_3$), 11.91 (CH$_2$CH$_2$***C***H$_3$).

Спектр ЯМР ^{1}H (δ, м.д., C_6D_6): 8.19 (уш. с., 2H, ArO***H***), 7.49 (д., *J* = 2.4 Гц, 2H, Ar), 6.97 (д., *J* = 2.4 Гц, 2H, Ar), 3.39 (с., 4H, NC***H₂***Ar), 2.24–2.18 (м., 2H, C***H₂***C*H*$_2$CH$_3$), 1.63 (с., 18H, C(C***H₃***)$_3$), 1.35 (с., 18H, C(C***H₃***)$_3$), 1.31–1.21 (м., 2H, CH$_2$C***H₂***CH$_3$), 0.59 (т., *J* = 7.4 Гц, 3H, CH$_2$CH$_2$C***H₃***).

Спектр ЯМР ^{13}C (δ, м.д., C_6D_6): 153.11, 141.85, 136.57, 125.35, 123.80, 122.35 (Ar), 57.50 (N***C***H$_2$Ar), 55.45 (***C***H$_2$CH$_2$CH$_3$), 35.29 (***C***(CH$_3$)$_3$), 34.39 (***C***(CH$_3$)$_3$), 31.93 (C(***C***H$_3$)$_3$), 30.06 (C(***C***H$_3$)$_3$), 19.59 (CH$_2$***C***H$_2$CH$_3$), 11.71 (CH$_2$CH$_2$***C***H$_3$).

Синтез лиганда (2)



2

В колбу на 100 мл поместили 2-*трет*-бутил-4-метилфенол (7.96 г, 48.47 ммоль), 36% водный раствор формальдегида (4.0 мл, 48.47 ммоль), *н*-пропиламин (2.0 мл, 24.24 ммоль) и 40 мл воды. Смесь кипятили при интенсивном перемешивании 3 ч. Контроль реакции проводили методом ТСХ (элюент петролейный эфир/этилацетат = 10:1, R_f = 0.66). По окончании реакции водную фазу декантировали с осадка и экстрагировали CH_2Cl_2. Осадок растворили в CH_2Cl_2, объединенные органические вытяжки промыли водой (2×75 мл) и высушили над безводным Na_2SO_4. После удаления растворителя при пониженном давлении остаток кристаллизовали из 50 мл метанола. Получили 6.60 г продукта в виде белого порошка. Выход: 66%.

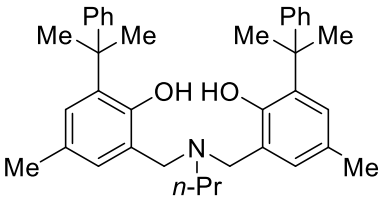
Спектр ЯМР ^{1}H (δ, м.д., $CDCl_3$): 7.03 (д., J = 2.2 Гц, 2H, Ar), 6.75 (д., J = 2.2 Гц, 2H, Ar), 3.65 (с., 4H, NC***H₂***Ar), 2.52–2.46 (м., 2H, C***H₂***C*H*$_2$CH$_3$), 2.26 (с., 6H, C***H₃***), 1.70–1.58 (м., 2H, CH$_2$C***H₂***CH$_3$), 1.41 (с., 18H, C(C***H₃***)$_3$), 0.88 (т., J = 7.4 Гц, 3H, CH$_2$CH$_2$C***H₃***).

Спектр ЯМР ^{13}C (δ, м.д., $CDCl_3$): 152.62, 136.89, 129.01, 128.20, 127.39, 122.57 (Ar), 57.16 (N***C***H$_2$Ar), 55.58 (***C***H$_2$CH$_2$CH$_3$), 34.70 (***C***(CH$_3$)$_3$), 29.76 (C(***C***H$_3$)$_3$), 20.93 (***C***H$_3$Ar), 19.63 (CH$_2$***C***H$_2$CH$_3$), 11.90 (CH$_2$CH$_2$***C***H$_3$).

Спектр ЯМР ^{1}H (δ, м.д., C_6D_6): 8.02 (уш. с., 2H, ArO***H***), 7.16 (с., 2H, Ar), 6.64 (д., *J* = 2.2 Гц, 2H, Ar), 3.31 (с., 4H, NC***H₂***Ar), 2.22 (с., 6H, C***H₃***), 2.19–2.14 (м., 2H, C***H₂***C*H*$_2$CH$_3$), 1.61 (с., 18H, C(C***H₃***)$_3$), 1.29–1.17 (м., 2H, CH$_2$C***H₂***CH$_3$), 0.58 (т., *J* = 7.3 Гц, 3H, CH$_2$C*H*$_2$C***H₃***).

Спектр ЯМР ^{13}C (δ, м.д., C_6D_6): 153.07, 137.17, 129.23, 128.36, 127.91, 122.83 (Ar), 57.38 (N***C***H_2Ar), 55.51 (***C***$H_2CH_2CH_3$), 34.97 (***C***$(CH_3)_3$), 30.00 (***C***$(CH_3)_3$), 21.02 (***C***H_3Ar), 19.76 (CH_2***C***H_2CH_3), 11.72 (CH_2CH_2***C***H_3).

Синтез лиганда (3)



3

В колбу на 100 мл поместили 4-метил-2-(2-фенилпропан-2-ил)фенол (6.39 г, 28.24 ммоль), 36% водный раствор формальдегида (2.4 мл, 28.24 ммоль), *н*-пропиламин (1.2 мл, 14.12 ммоль) и 40 мл воды. Смесь кипятили при интенсивном перемешивании в течение 21 ч. После водную фазу декантировали с осадка и экстрагировали CH_2Cl_2. Осадок растворили в CH_2Cl_2, объединенные органические вытяжки промыли водой (2×75 мл) и высушили над безводным Na_2SO_4. После удаления растворителя при пониженном давлении остаток кристаллизовали из метанола. Получили 3.36 г продукта в виде белого порошка. Выход: 44%.

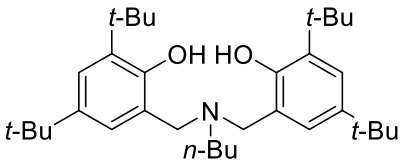
Спектр ЯМР ^{1}H (δ, м.д., $CDCl_3$): 7.32–7.26 (м., 8H, Ph), 7.24–7.18 (м., 2H, Ph), 7.15 (д., *J* = 2.2 Гц, 2H), 6.74 (д., *J* = 2.1 Гц, 2H, Ar), 3.52 (с., 4H, NC***H₂***Ar), 2.30 (с., 6H, C***H₃***Ar), 2.22–2.17 (м., 2H, C***H₂***CH_2CH_3), 1.69 (с., 12H, C(C***H₃***)$_2$Ph), 1.37–1.27 (м., 2H, CH_2C***H₂***CH_3), 0.62 (т., *J* = 7.4 Гц, 3H, CH_2CH_2C***H₃***).

Спектр ЯМР ^{13}C (δ, м.д., $CDCl_3$): 152.22, 149.89, 135.41, 129.39, 129.37, 128.53, 127.77, 126.67, 126.04, 125.97, 123.99 (Ar), 54.97 (N***C***H_2Ar), 54.67 (***C***$H_2CH_2CH_3$), 41.91 (***C***$(CH_3)_2$Ph), 29.77 (C(***C***$H_3)_2$Ph), 21.06, 21.03 (***C***H_3Ar), 19.20 (CH_2***C***H_2CH_3), 11.80 (CH_2CH_2***C***H_3).

Спектр ЯМР ^{1}H (δ, м.д., C_6D_6): 7.47 (уш. с., 1H, ArO***H***), 7.31–7.25 (м., 4H, Ph), 7.22 (д., *J* = 2.1 Гц, 2H, Ar), 7.14–7.07 (м., 4H, Ph), 7.05–6.99 (м., 2H, Ph), 6.75 (д., *J* = 2.1 Гц, 2H, Ar), 3.41 (с., 4H, NC***H₂***Ar), 2.26 (с., 6H, C***H₃***Ar) 2.16–2.10 (м., 2H, C***H₂***CH_2CH_3), 1.69 (с., 12H, C(C***H₃***)$_2$Ph), 1.23–1.10 (м., 2H, CH_2C***H₂***CH_3), 0.50 (т., *J* = 7.4 Гц, 3H, CH_2CH_2C***H₃***).

Спектр ЯМР ^{13}C (δ, м.д., C_6D_6): 152.76, 150.23, 135.85, 129.74, 128.74, 127.97, 127.05, 126.30, 126.18, 124.54 (Ar), 55.48 (N***C***H_2Ar), 55.10 (***C***$H_2CH_2CH_3$), 42.10 (***C***$(CH_3)_2$Ph), 29.88 (C(***C***$H_3)_2$Ph), 21.17 (***C***H_3Ar), 19.63 (CH_2***C***H_2CH_3), 11.84 (CH_2CH_2***C***H_3).

Синтез лиганда (4)



4

В колбу на 100 мл поместили 2,4-ди-*трет*-бутилфенол (10.00 г, 48.47 ммоль), 36% водный раствор формальдегида (4.0 мл, 48.47 ммоль), *н*-бутиламин (2.4 мл, 24.24 ммоль) и 40 мл воды. Смесь кипятили при интенсивном перемешивании в течение 10 ч. Контроль реакции проводили методом ТСХ (элюент петролейный эфир/этилацетат = 10:1, R_f = 0.67). По окончании реакции водную фазу декантировали с осадка и экстрагировали CH_2Cl_2. Осадок растворили в CH_2Cl_2, объединенные

органические вытяжки промыли водой (2×75 мл) и высушили над безводным Na_2SO_4. После удаления растворителя при пониженном давлении остаток кристаллизовали из 25 мл метанола. Получили 7.10 г продукта в виде белого порошка. Выход: 57%.

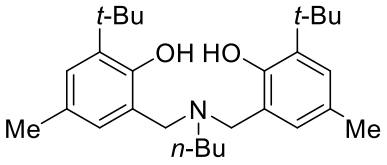
Спектр ЯМР ^{1}H (δ, м.д., $CDCl_3$):7.26 (д., *J* = 2.4 Гц, 2H, Ar), 6.95 (д., *J* = 2.4 Гц, 2H, Ar), 3.71 (с., 4H, NC***H₂***Ar), 2.60–2.54 (м., 2H), C***H₂***$CH_2CH_2CH_3$), 1.68–1.58 (м., 2H, CH_2C***H₂***CH_2CH_3), 1.44 (с., 18H C(C***H₃***)$_3$), 1.31 (с., 20H, C(C***H₃***)$_3$, CH_2CH_2C***H₂***CH_3), 0.86 (т., *J* = 7.4 Гц, 3H, $CH_2CH_2CH_2$C***H₃***).

Спектр ЯМР ^{13}C (δ, м.д., $CDCl_3$): 152.54, 141.61, 136.16, 125.19, 123.62, 121.84 (Ar), 57.39 (N***C***H_2Ar), 53.34 (***C***$H_2CH_2CH_2CH_3$), 35.00 (***C***$(CH_3)_3$), 34.31 (***C***$(CH_3)_3$), 31.80 (C(***C***H_3)$_3$), 29.84 (C(***C***H_3)$_3$), 28.38 (CH_2***C***$H_2CH_2CH_3$), 20.59 (CH_2CH_2***C***H_2CH_3), 14.00 ($CH_2CH_2CH_2$***C***H_3).

Спектр ЯМР ^{1}H (δ, м.д., C_6D_6): 8.20 (уш. с., 1H, ArO***H***), 7.49 (д., *J* = 2.4 Гц, 2H, Ar), 6.98 (д., *J* = 2.4 Гц, 2H, Ar), 3.40 (с., 4H, NC***H₂***Ar), 2.29–2.23 (м., 2H, C***H₂***$CH_2CH_2CH_3$), 1.63 (с., 18H, C(C***H₃***)$_3$), 1.36 (с., 18H, C(C***H₃***)$_3$), 1.31–1.22 (м., 2H, CH_2C***H₂***CH_2CH_3), 1.06–0.94 (м., 2H, CH_2CH_2C***H₂***CH_3), 0.65 (т., *J* = 7.3 Гц, 3H, $CH_2CH_2CH_2$C***H₃***).

Спектр ЯМР ^{13}C (δ, м.д., C_6D_6): 153.11, 141.85, 136.60, 125.41, 123.80, 122.34 (Ar), 57.53 (N***C***H_2Ar), 53.19 (***C***$H_2CH_2CH_2CH_3$), 35.31 (***C***$(CH_3)_3$), 34.40 (***C***$(CH_3)_3$), 31.93 (C(***C***H_3)$_3$), 30.08 (C(***C***H_3)$_3$), 28.46 (CH_2***C***$H_2CH_2CH_3$), 20.58 (CH_2CH_2***C***H_2CH_3), 13.92 ($CH_2CH_2CH_2$***C***H_3).

Синтез лиганда (5)



5

В колбу на 100 мл поместили 2-*трет*-бутил-4-метилфенол (7.83 г, 47.67 ммоль), 36% водный раствор формальдегида (3.9 мл, 47.67 ммоль), *н*-бутиламин (2.4 мл, 23.84 ммоль) и 40 мл воды. Смесь кипятили при интенсивном перемешивании в течение 10 ч. Контроль реакции проводили методом ТСХ (элюент петролейный эфир/этилацетат = 10:1, R_f = 0.64). По окончании реакции водную фазу декантировали с осадка и экстрагировали CH_2Cl_2. Осадок растворили в CH_2Cl_2, объединенные органические вытяжки промыли водой (2×75 мл), высушили над безводным Na_2SO_4 и удалили растворитель при пониженном давлении. После очистки методом колоночной хроматографии (элюент петролейный эфир/этилацетат = 20:1) продукт кристаллизовали из 30 мл метанола. Получили белый порошок массой 6.43 г. Выход: 63%.

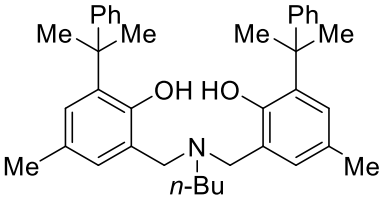
Спектр ЯМР ^{1}H (δ, м.д., $CDCl_3$): 7.02 (д., *J* = 2.2 Гц, 2H, Ar), 6.75 (д., *J* = 2.2 Гц, 2H, Ar), 3.64 (с., 4H, NC***H₂***Ar), 2.55–2.49 (м., 2H, C***H₂***$CH_2CH_2CH_3$), 2.26 (с., 6H, C***H₃***Ar), 1.65–1.54 (м., 2H, CH_2C***H₂***CH_2CH_3), 1.41 (с., 18H, C(C***H₃***)$_3$), 1.33–1.22 (м., 2H, CH_2CH_2C***H₂***CH_3), 0.85 (т., *J* = 7.4 Гц, 3H, $CH_2CH_2CH_2$C***H₃***).

Спектр ЯМР ^{13}C (δ, м.д., $CDCl_3$): 152.60, 136.87, 129.02, 128.19, 127.39, 122.53 (Ar), 57.16 (N***C***H_2Ar), 53.30 (***C***$H_2CH_2CH_2CH_3$), 34.70 (***C***$(CH_3)_3$), 29.76 (C(***C***$H_3)_3$), 28.52 (CH_2***C***$H_2CH_2CH_3$), 20.94 (***C***H_3Ar), 20.59 (CH_2CH_2***C***H_2CH_3), 14.02 ($CH_2CH_2CH_2$***C***H_3).

Спектр ЯМР ^{1}H (δ, м.д., C_6D_6): 8.06 (с., 2H, ArO***H***), 7.17 (с., 2H, Ar), 6.65 (д., *J* = 2.2 Гц, 2H, Ar), 3.33 (с., 4H, NC***H₂***Ar), 2.22 (с., 8H, C***H₃***Ar, C***H₂***$CH_2CH_2CH_3$), 1.61 (с., 18H, C(C***H₃***)$_3$), 1.29–1.18 (м., 2H, CH_2C***H₂***CH_2CH_3), 1.05–0.93 (м., 2H, CH_2CH_2C***H₂***CH_3), 0.64 (т., *J* = 7.3 Гц, 3H, $CH_2CH_2CH_2$C***H₃***).

Спектр ЯМР ^{13}C (δ, м.д., C_6D_6): δ 153.07, 137.18, 129.26, 128.37, 127.91, 122.82 (Ar), 57.41 (N***C***H_2Ar), 53.28 (***C***$H_2CH_2CH_2CH_3$), 34.98 (***C***$(CH_3)_3$), 30.02 (C(***C***$H_3)_3$), 28.69 (CH_2***C***$H_2CH_2CH_3$), 21.03 (***C***H_3Ar), 20.59 (CH_2CH_2***C***H_2CH_3), 13.90 ($CH_2CH_2CH_2$***C***H_3).

Синтез лиганда (6)



6

В колбу на 100 мл поместили 4-метил-2-(2-фенилпропан-2-ил)фенол (10.97 г, 48.47 ммоль), 36% водный раствор формальдегида (4.0 мл, 48.47 ммоль), *н*-бутиламин (2.4 мл, 24.24 ммоль) и 40 мл воды. Смесь кипятили при интенсивном перемешивании в течение 26 ч. После водную фазу декантировали с осадка и экстрагировали CH_2Cl_2. Осадок растворили в CH_2Cl_2, объединенные органические вытяжки промыли водой (2×75 мл) и высушили над безводным Na_2SO_4. После удаления растворителя при пониженном давлении остаток кристаллизовали из метанола. Получили 7.61 г продукта в виде белого порошка. Выход: 57%.

Спектр ЯМР ^{1}H (δ, м.д., $CDCl_3$): 7.30–7.24 (м., 8H, Ph), 7.23–7.17 (м., 2H, Ph), 7.14 (д., *J* = 2.1 Гц, 2H, Ar), 6.73 (д., *J* = 2.1 Гц, 2H, Ar), 3.50 (с., 4H, NC***H₂***Ar), 2.28 (с., 6H, C***H₃***Ar), 2.24–2.17 (м., 2H, C***H₂***$CH_2CH_2CH_3$), 1.68 (с., 12H, C(C***H₃***)$_2$Ph), 1.33–1.22 (м., 2H, CH_2C***H₂***CH_2CH_3), 1.05–0.95 (м., 2H, CH_2CH_2C***H₂***CH_3), 0.73 (т., *J* = 7.3 Гц, 3H, $CH_2CH_2CH_2$C***H₃***).

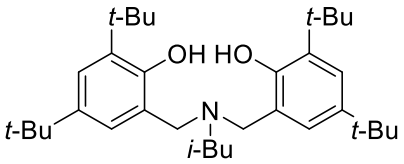
Спектр ЯМР ^{13}C (δ, м.д., $CDCl_3$): 152.20, 149.90, 135.37, 129.40, 129.33, 128.53, 127.77, 126.69, 126.62, 125.96, 123.96 (Ar), 54.89 (N***C***H_2Ar), 52.48 (***C***$H_2CH_2CH_2CH_3$), 41.90 (***C***$(CH_3)_2$Ph), 29.77 (C(***C***$H_3)_2$Ph), 28.06 (CH_2***C***$H_2CH_2CH_3$), 21.08, 21.02 (***C***H_3Ar), 20.59 (CH_2CH_2***C***H_2CH_3), 14.04 ($CH_2CH_2CH_2$***C***H_3).

Спектр ЯМР ^{1}H (δ, м.д., C_6D_6): 7.31–7.26 (м., 4H, Ph), 7.22 (д., *J* = 2.2 Гц, 2H, Ar), 7.14–7.08 (м., 4H, Ph), 7.06–7.00 (м., 2H, Ph), 6.76 (д., *J* = 2.1 Гц, 2H, Ar), 3.43 (с., 4H, NC***H₂***Ar), 2.27 (с., 6H, C***H₃***Ar), 2.21–2.14 (м., 2H, C***H₂***$CH_2CH_2CH_3$), 1.69 (с., 12H, C(C***H₃***)$_2$Ph), 1.21–1.11 (м., 2H, CH_2C***H₂***CH_2CH_3), 0.95–0.85 (м., 2H, CH_2CH_2C***H₂***CH_3), 0.64 (т., *J* = 7.3 Гц, 3H, $CH_2CH_2CH_2$C***H₃***).

Спектр ЯМР ^{13}C (δ, м.д., C_6D_6): 152.77, 150.24, 135.85, 129.74, 128.76, 128.00, 127.06, 126.30, 126.18, 124.53 (Ar), 55.46 (N***C***H_2Ar), 52.98 (***C***$H_2CH_2CH_2CH_3$), 42.11 (***C***$(CH_3)_2$Ph), 29.89

($C(\boldsymbol{C}H_3)_2Ph$), 28.56 ($CH_2\boldsymbol{C}H_2CH_2CH_3$), 21.17 ($\boldsymbol{C}H_3Ar$), 20.73 ($CH_2CH_2\boldsymbol{C}H_2CH_3$), 14.08 ($CH_2CH_2CH_2\boldsymbol{C}H_3$).

Синтез лиганда (7)



7

В колбу на 100 мл поместили 2,4-ди-*трет*-бутилфенол (10.00 г, 48.47 ммоль), 36% водный раствор формальдегида (4.0 мл, 48.47 ммоль), *изо*-бутиламин (2.4 мл, 24.24 ммоль) и 40 мл воды. Смесь кипятили при интенсивном перемешивании в течение 8 ч. Контроль реакции проводили методом ТСХ (элюент петролейный эфир/этилацетат = 10:1, R_f = 0.65). По окончании реакции водную фазу декантировали с осадка и экстрагировали CH_2Cl_2. Осадок растворили в CH_2Cl_2, объединенные органические вытяжки промыли водой (2×75 мл) и высушили над безводным Na_2SO_4. После удаления растворителя при пониженном давлении остаток кристаллизовали из 20 мл метанола. Получили 6.17 г продукта в виде белого порошка. Выход: 50%.

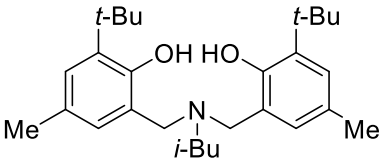
Спектр ЯМР ^{1}H (δ, м.д., $CDCl_3$): 7.25 (д., *J* = 2.4 Гц, 2H, Ar), 6.94 (д., *J* = 2.4 Гц, 2H, Ar), 3.66 (с., 4H, $NC\boldsymbol{H_2}Ar$), 2.31 (д., *J* = 7.0 Гц, 2H, $C\boldsymbol{H_2}CH$), 2.02–1.90 (м., 1H, $C\boldsymbol{H}(CH_3)_2$), 1.43 (с., 18H, $C(C\boldsymbol{H_3})_3$), 1.31 (с., 18H, $C(C\boldsymbol{H_3})_3$), 0.89 (д., *J* = 6.6 Гц, 6H, $CH(C\boldsymbol{H_3})_2$).

Спектр ЯМР ^{13}C (δ, м.д., $CDCl_3$): 152.40, 141.65, 136.09, 125.34, 123.55, 121.98 (Ar), 63.20 ($N\boldsymbol{C}H_2CH$), 58.29 ($N\boldsymbol{C}H_2Ar$), 34.98 ($\boldsymbol{C}(CH_3)_3$), 34.32 ($\boldsymbol{C}(CH_3)_3$), 31.80 ($C(\boldsymbol{C}H_3)_3$), 29.85 ($C(\boldsymbol{C}H_3)_3$), 26.07 ($\boldsymbol{C}H(CH_3)_2$), 21.17 ($CH(\boldsymbol{C}H_3)_2$).

Спектр ЯМР ^{1}H (δ, м.д., C_6D_6): 8.11 (уш. с., 2H, $ArO\boldsymbol{H}$), 7.48 (д., *J* = 2.4 Гц, 2H, Ar), 6.99 (д., *J* = 2.4 Гц, 2H, Ar), 3.38 (с., 4H, $NC\boldsymbol{H_2}Ar$), 2.08 (д., *J* = 7.1 Гц, 2H, $C\boldsymbol{H_2}CH$), 1.62 (с., 19H, $C(C\boldsymbol{H_3})_3$, $C\boldsymbol{H}(CH_3)_2$), 1.35 (с., 18H, $C(C\boldsymbol{H_3})_3$), 0.71 (д., *J* = 6.6 Гц, 6H, $CH(C\boldsymbol{H_3})_2$).

Спектр ЯМР ^{13}C (δ, м.д., C_6D_6): 152.96, 141.88, 136.49, 125.50, 123.77, 122.43 (Ar), 63.06 ($N\boldsymbol{C}H_2CH$), 58.40 ($N\boldsymbol{C}H_2ArOH$), 35.26 ($\boldsymbol{C}(CH_3)_3$), 34.40 ($\boldsymbol{C}(CH_3)_3$), 31.92 ($C(\boldsymbol{C}H_3)_3$), 30.05 ($C(\boldsymbol{C}H_3)_3$), 26.00 ($\boldsymbol{C}H(CH_3)_2$), 21.00 ($CH(\boldsymbol{C}H_3)_2$).

Синтез лиганда (8)



8

В колбу на 100 мл поместили 2-*трет*-бутил-4-метилфенол (7.96 г, 48.47 ммоль), 36% водный раствор формальдегида (4.0 мл, 48.47 ммоль), *изо*-бутиламин (2.4 мл, 24.24 ммоль) и 40 мл воды. Смесь кипятили при интенсивном перемешивании в течение 9 ч. Контроль реакции проводили методом ТСХ (элюент петролейный эфир/этилацетат = 10:1, R_f = 0.58). По окончании реакции водную фазу декантировали с осадка и экстрагировали CH_2Cl_2. Осадок растворили в CH_2Cl_2, объединенные органические вытяжки промыли водой (2×75 мл) и высушили над безводным

Na_2SO_4. После удаления растворителя при пониженном давлении остаток кристаллизовали из метанола. Получили 5.42 г продукта в виде белого порошка. Выход: 53%.

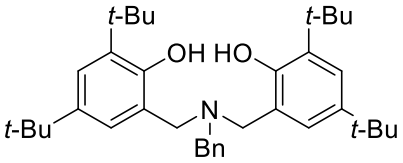
Спектр ЯМР ^{1}H (δ, м.д., $CDCl_3$): 7.80 (уш. с., 2H, ArO***H***) 7.04 (д., *J* = 2.2 Гц, 2H, Ar), 6.76 (д., *J* = 2.2 Гц, 2H, Ar), 3.61 (с., 4H, NC***H₂***Ar), 2.29, 2.27 (два с., 8H, C***H₂***CH, C***H₃***Ar), 2.05–1.92 (м., 1H, C***H***$(CH_3)_2$), 1.43 (с., 18H, C(C***H₃***)$_3$), 0.89 (д., *J* = 6.6 Гц, 6H, CH(C***H₃***)$_2$).

Спектр ЯМР ^{13}C (δ, м.д., $CDCl_3$): 152.46, 136.81, 129.15, 128.18, 127.39, 122.59 (Ar), 63.07 (N***C***H_2CH), 58.15 (N***C***H_2Ar), 34.68 (***C***$(CH_3)_3$), 29.78, 29.71 (C(***C***H_3)$_3$), 26.03 (***C***H$(CH_3)_2$), 21.13 (CH(***C***H_3)$_2$), 20.94 (***C***H_3Ar).

Спектр ЯМР ^{1}H (δ, м.д., C_6D_6): 7.96 (с., 2H, ArO***H***), 7.15 (с., 2H, Ar), 6.65 (д., *J* = 2.1 Гц, 2H, Ar), 3.32 (с., 4H, NC***H₂***Ar), 2.21 (с., 6H, ***C***H_3Ar), 2.04 (д., *J* = 7.0 Гц, 2H, C***H₂***CH), 1.60 (с., 19H, C(C***H₃***)$_3$, C***H***$(CH_3)_2$), 0.70 (д., *J* = 6.6 Гц, 6H, CH(C***H₃***)$_2$).

Спектр ЯМР ^{13}C (δ, м.д., C_6D_6): 152.92, 137.11, 129.36, 128.38, 127.93, 122.88 (Ar), 63.04 (N***C***H_2CH), 58.34 (N***C***H_2Ar), 34.95 (***C***$(CH_3)_3$), 29.99 (C(***C***H_3)$_3$), 26.00 (***C***H$(CH_3)_2$), 21.03 (CH(***C***H_3)$_2$), 20.98 (***C***H_3Ar).

Синтез лиганда (9)



9

В колбу на 100 мл поместили 2,4-ди-*трет*-бутилфенол (10.00 г, 48.47 ммоль), 36% водный раствор формальдегида (4.0 мл, 48.47 ммоль), бензиламин (2.65 мл, 24.24 ммоль) и 40 мл воды. Смесь кипятили при интенсивном перемешивании 11 ч. Контроль реакции проводили методом ТСХ (элюент петролейный эфир/этилацетат = 10:1, R_f = 0.74). По окончании реакции водную фазу декантировали с осадка и экстрагировали CH_2Cl_2. Осадок растворили в CH_2Cl_2, объединенные органические вытяжки промыли водой (2×75 мл), высушили над безводным Na_2SO_4 и удалили растворитель при пониженном давлении. После очистки методом колоночной хроматографии (элюент петролейный эфир/этилацетат = 20:1) получили белый порошок массой 7.64 г. Выход: 58%.

Спектр ЯМР ^{1}H (δ, м.д., $CDCl_3$): 7.30–7.45 (7H, Ph, ArO***H***), 7.24 (д., *J* = 2.4 Гц, 2H, Ar), 6.96 (д., *J* = 2.4 Гц, 2H, Ar), 3.67 (с., 4H, NC***H₂***ArOH), 3.62 (с., 2H, C***H₂***Ph), 1.43 (с., 18H, (C***H₃***)$_3$), 1.30 (с., 18H, C(C***H₃***)$_3$).

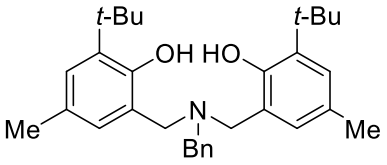
Спектр ЯМР ^{13}C (δ, м.д., $CDCl_3$): 152.27, 141.59, 137.61, 136.10, 129.74, 129.10, 128.05, 125.29, 123.75, 121.53, (Ar), 58.65 (***C***H_2Ph), 57.01 (N***C***H_2ArOH), 35.04 (***C***$(CH_3)_3$), 34.30 (***C***$(CH_3)_3$), 31.79 (C(***C***H_3)$_3$), 29.77 (C(***C***H_3)$_3$).

Спектр ЯМР ^{1}H (δ, м.д., C_6D_6): δ 7.68 (уш. с., 2H, ArO***H***), 7.48 (д., *J* = 2.4 Гц, 2H, Ar), 7.24 (д., *J* = 7.2 Гц, 2H, Ph), 7.11 (т., *J* = 7.3 Гц, 2H, Ph), 7.02 (т., *J* = 7.3 Гц, 1H, Ph), 6.95 (д., *J* =

2.4 Гц, 2H, Ar), 3.39 (с., 4H, NC***H*₂**ArOH), 3.29 (с., 2H, C***H*₂**Ph), 1.62 (с., 18H, (C***H*₃**)$_3$), 1.34 (с., 18H, (C***H*₃**)$_3$).

Спектр ЯМР ^{13}C (δ, м.д., C_6D_6): 152.84, 141.79, 137.83, 136.52, 129.76, 129.22, 128.16, 125.48, 123.92, 122.13 (Ar), 58.50 (***C***H$_2$Ph), 57.15 (N***C***H$_2$ArOH), 35.31 (***C***(CH$_3$)$_3$), 34.38 (***C***(CH$_3$)$_3$), 31.92 (C(***C***H$_3$)$_3$), 30.00 (C(***C***H$_3$)$_3$).

Синтез лиганда (10)



10

В колбу на 100 мл поместили 2-*трет*-бутил-4-метилфенол (7.96 г, 48.47 ммоль), 36% водный раствор формальдегида (4.0 мл, 48.47 ммоль), бензиламин (2.65 мл, 24.24 ммоль) и 40 мл воды. Смесь кипятили при интенсивном перемешивании в течение 13 ч. Контроль реакции проводили методом ТСХ (элюент петролейный эфир/этилацетат = 10:1, R_f = 0.65). По окончании реакции водную фазу декантировали с осадка и экстрагировали CH_2Cl_2. Осадок растворили в CH_2Cl_2, объединенные органические вытяжки промыли водой (2×75 мл), высушили над безводным Na_2SO_4 и удалили растворитель при пониженном давлении. После очистки методом колоночной хроматографии (элюент петролейный эфир/этилацетат = 20:1) получили желтое масло, которое кристаллизовали из 30 мл метанола. В итоге получили белый порошок массой 5.60 г. Выход: 50%.

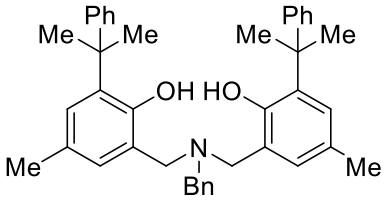
Спектр ЯМР ^{1}H (δ, м.д., $CDCl_3$): 7.42–7.37 (м., 2H, Ph), 7.35–7.30 (м., 3H, Ph), 7.01 (д., *J* = 2.2 Гц, 2H, Ar), 6.76 (д., *J* = 2.2 Гц, 2H, Ar), 3.60 (с., 4H, NC***H*₂**ArOH), 3.55 (с., 2H, C***H*₂**Ph), 2.24 (с., 6H, C***H*₃**Ar), 1.40 (с., 18H, C(C***H*₃**)$_3$).

Спектр ЯМР ^{13}C (δ, м.д., $CDCl_3$): 152.33, 137.68, 136.82, 129.65, 129.15, 129.11, 128.12, 128.09, 127.52, 122.23 (Ar), 58.59 (***C***H$_2$Ph), 56.67 (N***C***H$_2$ArOH), 34.74 (***C***(CH$_3$)$_3$), 29.69 (C(***C***H$_3$)$_3$), 20.91 (***C***H$_3$Ar).

Спектр ЯМР ^{1}H (δ, м.д., C_6D_6): 7.46 (уш. с., 2H, ArO***H***), 7.24–7.20 (м., 2H, Ph), 7.15 (с., 2H, Ar), 7.13–7.07 (м., 2H, Ph), 7.05–6.99 (м., 1H, Ph), 6.63 (д., *J* = 2.1 Гц, 2H, Ar), 3.33 (с., 4H, NC***H*₂**ArOH), 3.23 (с., 2H, C***H*₂**Ph), 2.21 (с., 6H, C***H*₃**Ar), 1.59 (с., 18H, C(C***H*₃**)$_3$).

Спектр ЯМР ^{13}C (δ, м.д., C_6D_6): 152.82, 137.99, 137.12, 129.69, 129.34, 129.30, 128.21, 128.02, 122.62 (Ar, один сигнал Ar скрыт под растворителем), 58.48 (***C***H$_2$Ph), 56.76 (N***C***H$_2$ArOH), 34.99 (***C***(CH$_3$)$_3$), 29.95 (C(***C***H$_3$)$_3$), 21.01 (***C***H$_3$Ar).

Синтез лиганда (11)



11

В колбу на 100 мл поместили 4-метил-2-(2-фенилпропан-2-ил)фенол (10.97 г, 48.47 ммоль), 36% водный раствор формальдегида (4.0 мл, 48.47 ммоль), бензиламин (2.7 мл, 24.24 ммоль) и 40 мл воды. Смесь кипятили при интенсивном перемешивании в течение 26 ч. После водную фазу декантировали с осадка и экстрагировали CH_2Cl_2. Осадок растворили в CH_2Cl_2, объединенные органические вытяжки промыли водой (2×75 мл), высушили над безводным Na_2SO_4 и удалили растворитель при пониженном давлении. После очистки методом колоночной хроматографии (элюент петролейный эфир/этилацетат = 20:1) продукт кристаллизовали из метанола. Получили белый порошок массой 4.91 г. Выход: 35%.

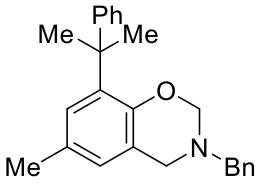
Спектр ЯМР ^{1}H (δ, м.д., $CDCl_3$): 7.32–7.25 (м., 8H, Ph), 7.24–7.16 (м., 5H, Ph), 7.15 (д., *J* = 2.2 Гц, 2H, Ar), 6.95–6.88 (м., 2H, Ph), 6.74 (д., *J* = 2.2 Гц, 2H, Ar), 3.47 (с., 4H, NC***H₂***Ar), 3.37 (с., 2H, C***H₂***Ph), 2.29 (с., 6H, C***H₃***Ar), 1.68 (с., 12H, C(C***H₃***)$_2$Ph).

Спектр ЯМР ^{13}C (δ, м.д., $CDCl_3$): 151.98, 149.97, 137.34, 135.57, 129.86, 129.43, 128.53, 128.31, 127.91, 127.16, 126.77, 126.01, 126.00, 123.68 (Ar), 57.68 (***C***H$_2$Ph), 54.68 (N***C***H$_2$ArOH), 41.91 (***C***(CH$_3$)$_2$Ph), 29.75 (C(***C***H$_3$)$_2$Ph), 21.03 (***C***H$_3$Ar).

Спектр ЯМР ^{1}H (δ, м.д., C_6D_6): 7.40 (с., 2H), 7.29–7.23 (м., 4H, Ph), 7.21 (д., *J* = 2.2 Гц, 2H, Ar), 7.12–7.00 (м., 9H, Ph), 6.94–6.88 (м., 2H, Ph), 6.72 (д., *J* = 2.1 Гц, 2H, Ar), 3.43 (с., 4H, NC***H₂***ArOH), 3.28 (с., 2H, C***H₂***Ph), 2.24 (с., 6H, C***H₃***Ar), 1.66 (с., 12H, C(C***H₃***)$_2$Ph).

Спектр ЯМР ^{13}C (δ, м.д., C_6D_6): 152.52, 150.25, 137.82, 135.99, 130.10, 129.79, 128.75, 128.62, 127.42, 127.16, 126.29, 126.12, 124.25 (Ar, один сигнал Ar скрыт под растворителем), 58.26 (***C***H$_2$Ph), 55.07 (N***C***H$_2$ArOH), 42.07 (***C***(CH$_3$)$_2$Ph), 29.84 (C(***C***H$_3$)$_2$Ph), 21.12 (***C***H$_3$Ar).

Дополнительно выделенное соединение (11b)



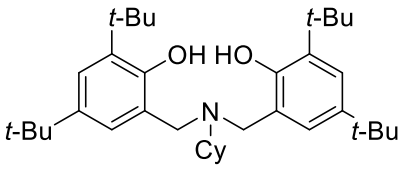
11b

Помимо основного продукта выделили3-бензил-6-метил-8-(2-фенилпропан-2-ил)-3,4-дигидро-2H-бензо[e][1,3]оксазин в виде белого порошка массой 3.20 г. Выход: 37%

Спектр ЯМР ^{1}H (δ, м.д., $CDCl_3$): 7.32–7.23 (м., 7H, Ph), 7.22–7.16 (м., 2H, Ph, Ar), 7.07–7.03 (м., 2H, Ph), 6.72 (с., 1H, Ar), 4.42 (с., 2H, NC***H₂***O), 3.98 (с., 2H, C***H₂***), 3.58 (с., 2H, C***H₂***), 2.37 (с., 3H, C***H₃***Ar), 1.73 (с., 6H, C(C***H₃***)$_2$Ph).

Спектр ЯМР ^{13}C (δ, м.д., $CDCl_3$): 151.55, 149.85, 138.02, 136.80, 129.60, 128.60, 128.34, 127.73, 127.32, 126.33, 125.96, 125.66, 124.88, 119.66 (Ar), 79.90 (O***C***H$_2$N), 55.21 (N***C***H$_2$Ar), 51.18 (***C***H$_2$Ph), 41.83 (***C***(CH$_3$)$_2$Ph), 29.63 (C(***C***H$_3$)$_2$Ph), 21.15 (***C***H$_3$Ar).

Синтез лиганда (12)



12

В колбу на 100 мл поместили 2,4-ди-*трет*-бутилфенол (10.00 г, 48.47 ммоль), 36% водный раствор формальдегида (4.0 мл, 48.47 ммоль), циклогексиламин (2.9 мл, 24.24 ммоль) и 40 мл воды. Смесь кипятили при интенсивном перемешивании в течение 14 ч. Контроль реакции проводили методом ТСХ (элюент петролейный эфир/этилацетат = 10:1, R_f = 0.72). По окончании реакции водную фазу декантировали с осадка и экстрагировали CH_2Cl_2. Осадок растворили в CH_2Cl_2, объединенные органические вытяжки промыли водой (2×75 мл), высушили над безводным Na_2SO_4 и удалили растворитель при пониженном давлении. После очистки методом колоночной хроматографии (элюент петролейный эфир/этилацетат = 20:1) получили желтоватый порошок массой 6.61 г. Выход: 51%.

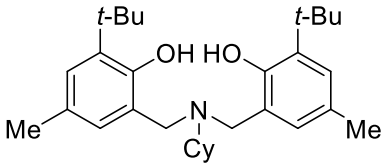
Спектр ЯМР ^{1}H (δ, м.д., $CDCl_3$): 7.24 (д., *J* = 2.5 Гц, 2H, Ar), 6.93 (д., *J* = 2.4 Гц, 2H, Ar), 3.79 (с., 4H, NC***H₂***Ar), 2.74 (тт., *J* = 12.0, 3.2 Гц, 1H, NC***H***), 1.96 (д., *J* = 12.0 Гц, 2H, NCHC***H₂***), 1.84 (д., *J* = 12.2 Гц, 2H, NCHC***H₂***), 1.65 (д., *J* = 11.3 Гц, 1H, C***H₂***), 1.54–1.45 (м., 2H, C***H₂***), 1.42 (с., 18H, C(C***H₃***)$_3$), 1.30 (с., 18H, C(C***H₃***)$_3$), 1.25–1.08 (м., 3H, C***H₂***).

Спектр ЯМР ^{13}C (δ, м.д., $CDCl_3$): 152.73, 141.52, 136.28, 125.21, 123.49, 121.94 (Ar), 57.48 (N***C***H), 52.64 (N***C***H$_2$Ar), 35.03 (***C***(CH$_3$)$_3$), 34.30 (***C***(CH$_3$)$_3$), 31.81 (C(***C***H$_3$)$_3$), 29.84 (C(***C***H$_3$)$_3$), 27.61 (***C***H$_2$), 26.32 (***C***H$_2$), 25.96 (***C***H$_2$).

Спектр ЯМР ^{1}H (δ, м.д., C_6D_6): 7.59 (д., *J* = 2.4 Гц, 2H, Ar), 7.08 (д., *J* = 2.4 Гц, 2H, Ar), 3.62 (с., 4H, NC***H₂***Ar), 1.74 (с., 20H, C(C***H₃***)$_3$, C***H₂***), 1.61–1.55 (м., 2H, C***H₂***), 1.46 (с., 18H, C(C***H₃***)$_3$), 1.45–1.40 (м., 2H, C***H₂***), 1.18–1.06 (м., 2H, C***H₂***), 0.90–0.83 (м., 2H, C***H₂***).

Спектр ЯМР ^{13}C (δ, м.д., C_6D_6): 153.32, 141.75, 136.72, 125.47, 123.74, 122.36 (Ar), 57.31 (N***C***H), 52.81 (N***C***H$_2$Ar), 35.35 (***C***(CH$_3$)$_3$), 34.40 (***C***(CH$_3$)$_3$), 31.96 (C(***C***H$_3$)$_3$), 30.10 (C(***C***H$_3$)$_3$), 27.53 (***C***H$_2$), 26.27 (***C***H$_2$), 25.92 (***C***H$_2$).

Синтез лиганда (13)



13

В колбу на 100 мл поместили 2-*трет*-бутил-4-метилфенол (6.14 г, 37.38 ммоль), 36% водный раствор формальдегида (3.1 мл, 37.38 ммоль), циклогексиламин (2.3 мл, 18.69 ммоль) и 40 мл воды. Смесь кипятили при интенсивном перемешивании в течение 22 ч. Контроль реакции проводили методом ТСХ (элюент петролейный эфир/этилацетат = 10:1, R_f = 0.72). По окончании реакции водную фазу декантировали с осадка и экстрагировали CH_2Cl_2. Осадок растворили в CH_2Cl_2, объединенные органические вытяжки промыли водой (2×75 мл), высушили над безводным Na_2SO_4 и удалили растворитель при пониженном давлении. После очистки методом

колоночной хроматографии (элюент петролейный эфир/этилацетат = 20:1) продукт кристаллизовали из метанола. В результате получили белый порошок массой 1.39 г. Выход: 16%.

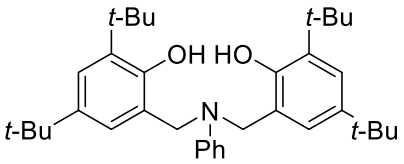
Спектр ЯМР ^{1}H (δ, м.д., $CDCl_3$): 7.02 (д., *J* = 2.1 Гц, 2H, Ar), 6.74 (д., *J* = 2.1 Гц, 2H, Ar), 3.73 (с., 4H, NC***H₂***Ar), 2.72 (тт., *J* = 12.0, 3.4 Гц, 1H, NC***H***), 2.26 (с., 6H, C***H₃***Ar), 1.94 (д., *J* = 12.0 Гц, 2H, NCHC***H₂***), 1.83 (д., *J* = 12.2 Гц, 2H, NCHC***H₂***), 1.65 (д., *J* = 11.6 Гц, 1H, C***H₂***), 1.54–1.44 (м., 2H, C***H₂***), 1.40 (с., 18H. C(C***H₃***)$_3$), 1.29–1.04 (м., 3H, C***H₂***).

Спектр ЯМР ^{13}C (δ, м.д., $CDCl_3$): 152.79, 136.88, 128.98, 128.10, 127.26, 122.70 (Ar), 57.41 (N***C***H), 52.25 (N***C***H_2Ar), 34.70 (***C***(CH_3)$_3$), 29.74 (C(***C***H_3)$_3$), 27.53 (***C***H_2), 26.26 (***C***H_2), 25.87 (***C***H_2), 20.95 (***C***H_3Ar).

Спектр ЯМР ^{1}H (δ, м.д., C_6D_6): 8.21 (уш. с., 1H, ArO***H***), 7.16 (с., 2H, Ar, сигнал скрыт под растворителем), 6.66 (д., *J* = 2.2 Гц, 2H, Ar), 3.46 (с., 4H, NC***H₂***Ar), 2.65 (тт., *J* = 12.0, 3.3 Гц, 1H, NC***H***), 2.23 (с., 6H, C***H₃***Ar), 1.65 (с., 20H, C(*C**H₃***)$_3$, C***H₂***), 1.51–1.43 (м., 2H, C***H₂***), 1.34–1.27 (м., 1H, C***H₂***), 1.07–0.94 (м., 2H, C***H₂***), 0.84–0.71 (м., 3H, C***H₂***).

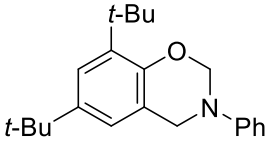
Спектр ЯМР ^{13}C (δ, м.д., C_6D_6): 153.28, 137.19, 129.19, 122.96 (Ar, два сигнала Ar скрыты под растворителем), 57.34 (N***C***H), 52.51 (N***C***H_2Ar), 35.00 (***C***(CH_3)$_3$), 30.03 (C(***C***H_3)$_3$), 27.43 (***C***H_2), 26.19 (***C***H_2), 25.86 (***C***H_2), 21.07 (***C***H_3Ar).

Попытка синтеза лиганда (14)



14

В колбу на 100 мл поместили 2,4-ди-*трет*-бутилфенол (10.00 г, 48.47 ммоль), 36% водный раствор формальдегида (4.0 мл, 48.47 ммоль), анилин (2.2 мл, 24.24 ммоль) и 40 мл воды. Смесь кипятили при интенсивном перемешивании в течение 19 ч. Контроль реакции проводили методом ТСХ (элюент петролейный эфир/этилацетат = 10:1). По окончании реакции водную фазу декантировали с осадка и экстрагировали CH_2Cl_2. Осадок растворили в CH_2Cl_2, объединенные органические вытяжки промыли водой (2×75 мл), высушили над безводным Na_2SO_4 и удалили растворитель при пониженном давлении. После очистки методом колоночной хроматографии (элюент петролейный эфир/этилацетат = 20:1) продукт кристаллизовали из метанола. Получили 5.88 г белого порошка. Выход: 75%.

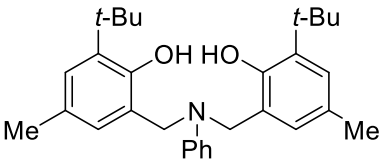


14b

Полученный продукт **(14b)** 6,8-ди-трет-бутил-3-фенил-3,4-дигидро-2H-бензо[e][1,3]оксазин.

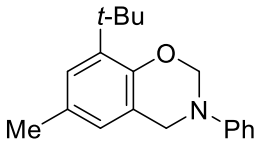
Спектр ЯМР ^{1}H (δ, м.д., $CDCl_3$): 7.31–7.26 (м., 2H, Ph), 7.18–7.12 (м., 3H, Ar, Ph), 6.92 (тт., *J* = 7.3, 1.1 Гц, 1H, Ph), 6.86 (д., *J* = 2.4 Гц, 1H, Ar), 5.37 (с., 2H, OC***H₂***N), 4.67 (с., 2H, NC***H₂***Ar), 1.40 (с., 9H, C(C***H₃***)$_3$), 1.29 (с., 9H, C(C***H₃***)$_3$).

Попытка синтеза лиганда (15)



15

В колбу на 100 мл поместили 2-*трет*-бутил-4-метилфенол (7.96 г, 48.47 ммоль), 36% водный раствор формальдегида (4.0 мл, 48.47 ммоль), анилин (2.2 мл, 24.24 ммоль) и 40 мл воды. Смесь кипятили при интенсивном перемешивании в течение 19 ч. Контроль реакции проводили методом ТСХ (элюент петролейный эфир/этилацетат = 10:1). По окончании реакции водную фазу декантировали с осадка и экстрагировали CH_2Cl_2. Осадок растворили в CH_2Cl_2, объединенные органические вытяжки промыли водой (2×75 мл), высушили над безводным Na_2SO_4 и удалили растворитель при пониженном давлении. После очистки методом колоночной хроматографии (элюент петролейный эфир/этилацетат = 20:1) продукт кристаллизовали из метанола. Получили 5.25 г белого порошка. Выход: 77%.

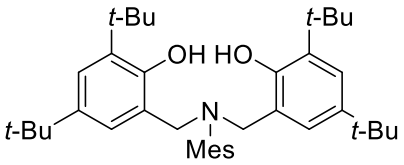


15b

Полученный продукт **(15b)** 8-(трет-бутил)-6-метил-3-фенил-3,4-дигидро-2Н-бензо[e][1,3]оксазин.

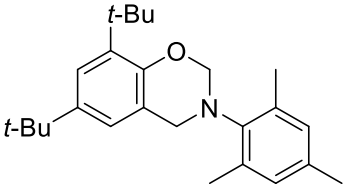
Спектр ЯМР ^{1}H (δ, м.д., $CDCl_3$): 7.39–7.33 (м., 2H, Ph), 7.25–7.19 (м., 2H, Ph), 7.04 (д., *J* = 2.4 Гц, 1H, ,Ar), 7.01 (тт., *J* = 7.3, 1.1 Гц, 1H, Ph), 6.78 (дд., *J* = 2.2, 1.0 Гц, 1H, Ar), 5.43 (с., 2H, OC$\boldsymbol{H_2}$N), 4.70 (с., 2H, NC$\boldsymbol{H_2}$Ar), 2.35 (с., 3H, C$\boldsymbol{H_3}$Ar), 1.49 (с., 9H, C(C$\boldsymbol{H_3}$)$_3$).

Попытка синтеза лиганда (16b)



16

В колбу на 100 мл поместили 2,4-ди-*трет*-бутилфенол (10.00 г, 48.47 ммоль), 36% водный раствор формальдегида (4.0 мл, 48.47 ммоль), мезитиламин (3.4 мл, 24.24 ммоль) и 40 мл воды. Смесь кипятили при интенсивном перемешивании в течение 13 ч. Контроль реакции проводили методом ТСХ (элюент петролейный эфир/этилацетат = 10:1). По окончании реакции водную фазу декантировали с осадка и экстрагировали CH_2Cl_2. Осадок растворили в CH_2Cl_2, объединенные органические вытяжки промыли водой (2×75 мл) и высушили над безводным Na_2SO_4. После удаления растворителя при пониженном давлении остаток кристаллизовали из метанола. Получили 6.30 г продукта в виде желтоватого порошка. Выход: 71%.



16b

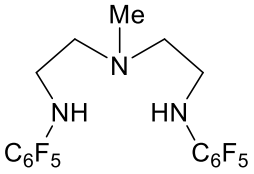
Полученный продукт **(16b)** 6,8-ди-трет-бутил-3-мезитил-3,4-дигидро-2Н-бензо[e][1,3]оксазин.

Спектр ЯМР ^{1}H (δ, м.д., $CDCl_3$): 7.20 (д., *J* = 2.4 Гц, 1H, Ar), 6.89 (с., 2H, Mes), 6.86 (д., *J* = 2.4 Гц, 1H, Ar), 5.03 (с., 2H, OC$\boldsymbol{H_2}$N), 4.38 (с., 2H, NC$\boldsymbol{H_2}$Ar), 2.28 (с., 3H, *n*-C$\boldsymbol{H_3}$ в Mes), 2.27 (с., 6H, *o*-C$\boldsymbol{H_3}$ в Mes), 1.42 (с., 9H, C(C$\boldsymbol{H_3}$)$_3$), 1.32 (с., 9H, C(C$\boldsymbol{H_3}$)$_3$).

Спектр ЯМР ^{13}C (δ, м.д., $CDCl_3$): 151.85, 143.94, 142.11, 137.85, 137.15, 135.25, 129.52, 121.93, 121.61, 121.14 (Ar), 80.21 (O***C***H_2N), 49.79 (N***C***H_2Ar), 35.10 (***C***$(CH_3)_3$), 34.41 (***C***$(CH_3)_3$), 31.75 (C(***C***$H_3)_3$), 29.92 (***C***$(CH_3)_3$), 20.89 (*n*-***C***H_3 в Mes), 19.22 (*o*-***C***H_3 в Mes).

5.1.2. Синтез лигандов NNN-типа

Синтез лиганда (17)



17

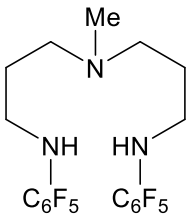
В колбу на 250 мл поместили $NH(CH_2CH_2NHC_6F_5)_2$ (5.00 г, 11.49 ммоль), метилиодид (2.12 г, 14.94 ммоль), K_2CO_3 (8.73 г, 63.20 ммоль) и 70 мл ацетонитрила. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 дней. После добавили 100 мл воды и 40 мл этилацетата, органический слой отделили, водный слой экстрагировали этилацетатом (3×70 мл). Объединенные органические вытяжки высушили над безводным Na_2SO_4 и затем отогнали растворитель при пониженном давлении. Продукт очистили методом колоночной хроматографии (элюент петролейный эфир/этилацетат/триэтиламин = 2:1:0.15, R_f = 0.50), в результате получили желтый порошок массой 2.91 г. Выход: 56%

Спектр ЯМР ^{1}H (δ, м.д., $CDCl_3$): 4.18 (уш. с., 2H, N***H***C_6F_5), 3.40 (кв., *J* = 6.1, 4H, C***H₂***NHC_6F_5), 2.68–2.60 (м., 4H, C***H₂***NCH_3), 2.27 (с., 3H, C***H₃***N).

Спектр ЯМР ^{13}C (δ, м.д., $CDCl_3$): 57.00 (***C***H_2NCH_3), 43.40 (т., $J_{C\text{-}F}$ = 3.6 Гц, ***C***$H_2NHC_6F_5$), 41.20 (N***C***H_3).

Спектр ЯМР ^{1}H (δ, м.д., C_6D_6): 3.88 (уш. с., 2H, N***H***C_6F_5), 2.91 (кв., *J* = 5.9 Гц, 4H, C***H₂***NHC_6F_5), 1.99 (т., *J* = 5.9 Гц, 4H, C***H₂***NCH_3), 1.73 (с., 3H, C***H₃***N).

Синтез лиганда (18)



18

В колбу на 250 мл поместили $NH(CH_2CH_2CH_2NHC_6F_5)_2$ (4.36 г, 9.41 ммоль), метилиодид (1.74 г, 12.23 ммоль), K_2CO_3 (7.15 г, 51.76 ммоль) и 60 мл ацетонитрила. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 дней. После добавили 100 мл воды и 40 мл этилацетата, органический слой отделили, водный слой экстрагировали этилацетатом (3×70 мл). Объединенные органические вытяжки высушили над безводным Na_2SO_4 и затем отогнали растворитель при пониженном давлении. Продукт очистили методом колоночной хроматографии (элюент петролейный эфир/этилацетат/триэтиламин = 1:10:0.15), в результате получили желтое масло массой 2.73 г. Выход: 61%

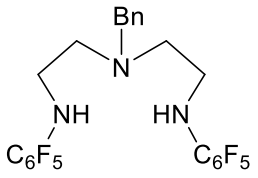
Спектр ЯМР ^{1}H (δ, м.д., $CDCl_3$): 4.67 (уш. с., 2H, N***H***C_6F_5), 3.41 (кв., *J* = 6.5 Гц, 4H, C***H₂***NHC_6F_5), 2.48 (т., *J* = 6.5 Гц, 4H, C***H₂***NCH_3), 2.24 (с., 3H, C***H₃***N), 1.77 (квинтет, *J* = 6.5 Гц, 4H, CH_2C***H₂***CH_2).

Спектр ЯМР ^{13}C (δ, м.д., $CDCl_3$): 56.41 (***C***H_2NCH_3), 45.79 (т., $J_{C\text{-}F}$ = 4.2 Гц, ***C***$H_2NHC_6F_5$), 42.09 (N***C***H_3), 27.30 (CH_2***C***H_2CH_2).

Спектр ЯМР ^{1}H (δ, м.д., C_6D_6): 4.50 (уш. с., 2H, N***H***C_6F_5), 3.16 (кв.т., *J* = 6.3, 1.7 Гц, 4H, C***H₂***NHC_6F_5), 2.12 (т., *J* = 6.4 Гц, 4H, C***H₂***NCH_3), 1.99 (с., 3H, C***H₃***N), 1.41 (квинтет, *J* = 6.4 Гц, 4H, CH_2C***H₂***CH_2).

Спектр ЯМР ^{13}C (δ, м.д., C_6D_6): 56.35 (***C***H_2NCH_3), 45.64 (т., $J_{C\text{-}F}$ = 4.1 Гц, ***C***$H_2NHC_6F_5$), 41.68 (N***C***H_3), 27.11 (CH_2***C***H_2CH_2).

Синтез лиганда (19)



19

В колбу на 100 мл поместили $NH(CH_2CH_2NHC_6F_5)_2$ (5.22 г, 11.99 ммоль), бензилхлорид (1.82 г, 14.39 ммоль), K_2CO_3 (9.11 г, 65.95 ммоль) и 50 мл ацетонитрила. Смесь кипятили при интенсивном перемешивании в течение 27 ч. После растворитель удалили при пониженном давлении, к полученному остатку добавили 70 мл воды и экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединенные органические вытяжки высушили над безводным Na_2SO_4 и затем отогнали этилацетат при пониженном давлении. Продукт очистили методом колоночной хроматографии (элюент петролейный эфир/этилацетат/триэтиламин = 7:1:0.15), в результате получили желтое масло массой 3.36 г. Выход: 53%

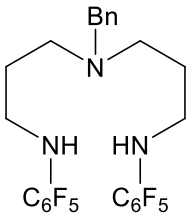
Спектр ЯМР ^{1}H (δ, м.д., $CDCl_3$): 7.35–7.26 (м., 4H, Ph), 7.25–7.16 (м., 1H, Ph), 4.09 (уш. с., 2H, N***H***C_6F_5), 3.61 (с., 2H, NC***H₂***Ph), 3.38 (кв., *J* = 6.1 Гц, 4H, C***H₂***NHC_6F_5), 2.74 (т., *J* = 6.5 Гц, 4H, C***H₂***NBn).

Спектр ЯМР ^{13}C (δ, м.д., $CDCl_3$): 138.42, 128.96, 128.80, 127.71 (Ph), 58.81 (NC***H₂***Ph), 53.61 (C***H₂***NBn), 43.34 (т., $J_{C\text{-}F}$ = 3.6 Гц, ***C***$H_2NHC_6F_5$).

Спектр ЯМР ^{1}H (δ, м.д., C_6D_6): 7.26–7.17 (м., 4H, Ph), 7.15 –7.09 (м., 1H, Ph), 3.87 (уш. с., 2H, N***H***C_6F_5), 3.14 (с., 2H, NC***H₂***Ph), 2.97 (кв., *J* = 5.9 Гц, 4H, C***H₂***NHC_6F_5), 2.19 (т., *J* = 6.5, 5.1 Гц, 4H, C***H₂***NBn).

Спектр ЯМР ^{13}C (δ, м.д., C_6D_6): 138.72, 129.02, 128.92, 127.90 (Ph), 58.52 (NC***H₂***Ph), 53.26 (C***H₂***NBn), 43.14 (т., $J_{C\text{-}F}$ = 3.5 Гц, ***C***$H_2NHC_6F_5$).

Синтез лиганда (20)



20

В колбу на 100 мл поместили $NH(CH_2CH_2CH_2NHC_6F_5)_2$ (4.50 г, 9.71 ммоль), BnCl (1.48 г, 11.65 ммоль), K_2CO_3 (7.38 г, 53.42 ммоль) и 50 мл ацетонитрила. Смесь кипятили при интенсивном перемешивании в течение 25 ч. После растворитель удалили при пониженном давлении, к полученному остатку добавили 70 мл воды и экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединенные органические вытяжки высушили над безводным Na_2SO_4 и затем отогнали этилацетат при пониженном давлении. Продукт очистили методом колоночной хроматографии (элюент петролейный эфир/этилацетат/триэтиламин = 5:1:0.15), в результате получили желтое масло массой 2.65 г. Выход: 49%

Спектр ЯМР ^{1}H (δ, м.д., $CDCl_3$): 7.33–7.23 (м., 5H, Ar), 4.12 (уш. с., 2H, N***H***C_6F_5), 3.56 (с., 2H, C***H₂***Ph), 3.36 (кв.т., *J* = 6.5, 1.7 Гц, 4H, C***H₂***NHC_6F_5), 2.53 (т., *J* = 6.6 Гц, 4H, C***H₂***NBn), 1.76 (квинтет, *J* = 6.6 Гц, 4H, CH_2C***H₂***CH_2).

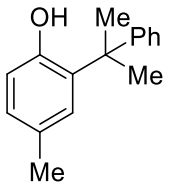
Спектр ЯМР ^{13}C (δ, м.д., $CDCl_3$): 138.74, 129.13, 128.51, 127.37 (Ar), 59.03 (***C***H_2Ph), 51.85 (***C***H_2NBn), 45.14 (т., J_{C-F} = 4.2 Гц, ***C***$H_2NHC_6F_5$), 27.48 (CH_2***C***H_2CH_2).

Спектр ЯМР ^{1}H (δ, м.д., C_6D_6): 7.24–7.17 (м., 4H, Ar), 7.14–7.08 (м., 1H, Ar), 3.77 (уш. с., 2H, N***H***C_6F_5), 3.23 (с., 2H, C***H₂***Ph), 2.98 (кв.т., *J* = 6.5, 1.6 Гц, 4H, C***H₂***NHC_6F_5), 2.15 (т., *J* = 6.6 Гц, 4H, C***H₂***NBn), 1.32 (квинтет, *J* = 6.6 Гц, 4H, CH_2C***H₂***CH_2).

Спектр ЯМР ^{13}C (δ, м.д., C_6D_6): 139.06, 129.26, 128.70, 127.70 (Ph), 59.09 (***C***H_2Ph), 51.85 (***C***H_2NBn), 45.00 (т., J_{C-F} = 4.2 Гц, ***C***$H_2NHC_6F_5$), 27.46 (CH_2***C***H_2CH_2).

5.2. Синтез исходных фенолов

Синтез фенола (21p)

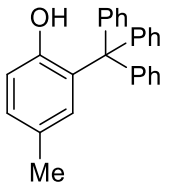


21p

К раствору *п*-толуолсульфокислоты (0.38 г, 2.20 ммоль) в *п*-крезоле (23.79 г, 220 моль) при 45 °C добавили по каплям α-метилстирол (26 мл, 200 ммоль) и перемешивали смесь в течение 24 ч. После нагрели смесь до 120 °C и перемешивали смесь еще в течение 19 ч. Затем смесь вылили в воду, экстрагировали эфиром, промыли органическую фазу водой, высушили над Na_2SO_4 и удалили растворитель при пониженном давлении. Полученный продукт перегнали в вакууме (1-2 мбар), собирая фракцию при 130-137 °C. В результате чего получили бесцветное вязкое масло массой 27.72 г. Выход: 61%

Спектр ЯМР ^{1}H (δ, м.д., $CDCl_3$): 7.42–7.35 (м., 4H, Ph), 7.33 (д., *J* = 2.2 Гц, 1H, Ar), 7.32–7.27 (м., 1H, Ph), 7.03 (дд., *J* = 8.0, 2.2 Гц, 1H, Ar), 6.70 (д., *J* = 8.0 Гц, 1H, Ar), 4.27 (с., 1H, ArO***H***), 2.41 (с., 3H, C***H₃***Ar), 1.73 (с., 6H, C(C***H₃***)$_2$Ph).

Синтез фенола (22p)



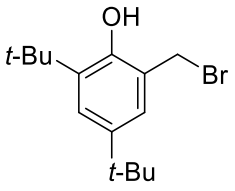
22p

К расплаву *п*-крезола (39.00 г, 0.36 моль) при 60 °C добавили кусочки металлического натрия (1.15 г, 50.00 ммоль) и перемешивали смесь в течение 30 мин. После смесь нагрели до 100 °C и перемешивали до полного растворения натрия. Затем добавили тритилхлорид (10.04 г, 36.00 ммоль), нагрели смесь до 140 °C и перемешивали ее в течение 4 ч. По окончании реакции смесь стала черной, к ней добавили 150 мл эфира и промыли 7% водным раствором NaOH (3×100 мл). Органическую фазу высушили над безводным Na_2SO_4 и отогнали ее при пониженном давлении. Остаток перекристаллизовали из этанола, в результате получили 9.10 г порошка кремового цвета. Выход: 72%

Спектр ЯМР ^{1}H (δ, м.д., $CDCl_3$): 7.35–7.21 (м., 15H, Ph), 7.08 (д., *J* = 8.1 Гц, 1H, Ar), 6.92 (с., 1H, Ar), 6.78 (дд., *J* = 8.1, 1.6 Гц, 1H, Ar), 4.38 (с., 1H, ArO***H***), 2.22 (с., 3H, C$\boldsymbol{H_3}$Ar).

5.3. Синтез бензилбромидов

Синтез бромида (23r)



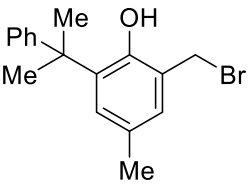
23r

В колбу поместили 2,4-ди-*трет*-бутилфенол (20.00 г, 96.94 ммоль), параформ (3.24 г, 107.94 ммоль) и 90 мл ледяной уксусной кислоты и перемешивали смесь в течение 6 ч. Затем добавили по каплям 80 мл 30% раствора HBr/AcOH и перемешивали смесь еще в течение 7 ч. После упарили смесь и полученный остаток кристаллизовали из петролейного эфира, в результате получили 22.72 г белого порошка. Выход: 78%

Спектр ЯМР ^{1}H (δ, м.д., $CDCl_3$): 7.36 (д., *J* = 2.4 Гц, 1H, Ar), 7.12 (д., *J* = 2.4 Гц, 1H, Ar), 5.30 (с., 1H, ArO***H***), 4.60 (с., 2H, C$\boldsymbol{H_2}$Br), 1.46 (с., 9H, C(C$\boldsymbol{H_3}$)$_3$), 1.32 (с., 9H, C(C$\boldsymbol{H_3}$)$_3$).

Спектр ЯМР ^{13}C (δ, м.д., $CDCl_3$): 151.79, 143.08, 137.29, 125.78, 124.82, 123.37 (Ar), 35.05 (***C***(CH$_3$)$_3$), 34.45 (***C***(CH$_3$)$_3$), 32.82 (***C***H$_2$Br), 31.66 (C(***C***H$_3$)$_3$), 30.02 (C(***C***H$_3$)$_3$).

Синтез бромида (24r)

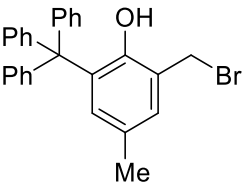


24r

В колбу поместили 4-метил-2-(2-фенилпропан-2-ил)фенол (10.00 г, 44.19 ммоль), параформ (1.48 г, 49.20 ммоль) и 50 мл ледяной уксусной кислоты и перемешивали смесь в течение 2 ч. Затем добавили по каплям к смеси 36 мл 30% раствора HBr/AcOH и оставили перемешиваться на ночь. После упарили реакционную смесь и очистили остаток методом колоночной хроматографии (элюент петролейный эфир/этилацетат = 20:1). Полученный продукт кристаллизовали из петролейного эфира, в результате получили 9.43 г желтого порошка. Выход: 66%

Спектр ЯМР ^{1}H (δ, м.д., $CDCl_3$): 7.39–7.33 (м., 4H, Ph), 7.32–7.26 (м., 1H, Ph), 7.26 (д., *J* = 2.2 Гц, 2H, Ar), 7.07 (д., *J* = 2.2 Гц, 1H, Ar), 4.51 (с., 1H, ArO***H***), 4.44 (с., 2H, C$\boldsymbol{H_2}$Br), 2.34 (с., 3H, C$\boldsymbol{H_3}$Ar), 1.68 (с., 6H, C(C$\boldsymbol{H_3}$)$_2$Ph).

Синтез бромида (25r)



25r

В колбу поместили фенол 4-метил-2-тритилфенол (**2**) (1.55 г, 4.42 ммоль), параформ (0.15 г, 4.92 ммоль) и 60 мл раствора HBr/AcOH (0.07 г/мл) и перемешивали смесь при 70 °C в течение 8.5 ч. После упарили реакционную смесь и очистили остаток методом колоночной хроматографии (элюент петролейный эфир/этилацетат = 20:1). Полученный продукт кристаллизовали из петролейного эфира, в результате получили 0.20 г белого порошка. Выход: 10%

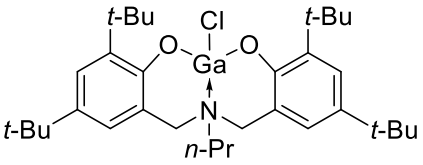
Спектр ЯМР ^{1}H (δ, м.д., $CDCl_3$): 7.33–7.23 (м., 8H, Ph), 7.21–7.16 (м., 7H, Ph), 7.13 (д., J = 2.1 Гц, 1H, Ar), 6.86 (д., J = 2.1 Гц, 1H, Ar), 4.68 (с., 1H, ArO***H***), 4.47 (с., 2H, C***H₂***Br), 2.18 (с., 3H, C***H₃***Ar).

Спектр ЯМР ^{13}C (δ, м.д., $CDCl_3$): 150.71, 144.06, 133.72, 132.05, 131.09, 130.73, 129.36, 128.15, 127.74, 127.05, 126.43, 126.32, (Ar), 62.91 (***C***Ph_3), 30.15 (***C***H_2Br), 21.01 (***C***H_3Ar).

5.4. Синтез комплексов

5.4.1. Синтез хлоридных комплексов галлия на основе ONO-лигандов

Синтез комплекса (26)



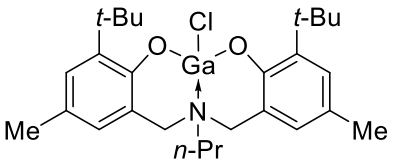
26

К раствору лиганда **1** (1.06 г, 2.15 ммоль) в 20 мл ТГФ при –20 °C добавили по каплям 2.5 M раствор *n*-BuLi (1.8 мл, 4.44 ммоль) в *н*-гексане. Смесь перемешивали при –20 °C в течение 1 ч. Затем к смеси добавили по каплям 3 мл раствора $GaCl_3$ (0.38 г, 2.15 ммоль) в *н*-гексане и оставили перемешиваться на ночь при комнатной температуре. После летучие компоненты удалили, добавили к полученному остатку толуол и отфильтровали смесь от LiCl. Удалили растворитель при пониженном давлении и перекристаллизовали вещество из смеси *н*-гексана и толуола. В результате получили 0.35 г белого порошка. Выход: 28%

Спектр ЯМР ^{1}H (δ, м.д., C_6D_6): 7.60 (д., *J* = 2.5 Гц, 2H, Ar), 6.66 (д., *J* = 2.5 Гц, 2H, Ar), 3.45 (д., *J* = 13.1 Гц, 2H, NC***H₂***Ar), 3.22 (д., *J* = 13.1 Гц, 2H, NC***H₂***Ar), 2.56–2.43 (м., 2H, C***H₂***CH_2CH_3), 1.70 (с., 18H, C(C***H₃***)$_3$), 1.37 (с., 18H, C(C***H₃***)$_3$), 1.10–0.99 (м., 2H, CH_2C***H₂***CH_3), 0.27 (т., *J* = 7.4 Гц, 3H, CH_2CH_2C***H₃***).

Спектр ЯМР ^{13}C (δ, м.д., C_6D_6): 157.42, 141.25, 140.38, 125.77, 125.39, 120.59 (Ar), 56.99 (N***C***H_2Ar), 56.64 (***C***$H_2CH_2CH_2$), 35.67 (***C***$(CH_3)_3$), 34.39 (***C***$(CH_3)_3$), 31.96 (C(***C***H_3)$_3$), 30.14 (C(***C***H_3)$_3$), 14.77 (CH_2***C***H_2CH_3), 10.80 (CH_2CH_2***C***H_3).

Синтез комплекса (27)



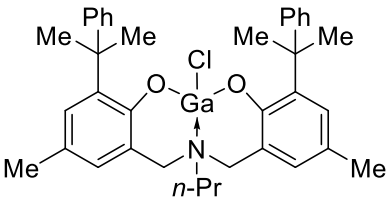
27

К раствору лиганда **2** (0.88 г, 2.15 ммоль) в 20 мл ТГФ при –20 °C добавили по каплям 2.5 M раствор *n*-BuLi (1.8 мл, 4.44 ммоль) в *н*-гексане. Смесь перемешивали при –20 °C в течение 1 ч. Затем к смеси добавили по каплям 2 мл раствора $GaCl_3$ (0.38 г, 2.15 ммоль) в *н*-гексане и оставили перемешиваться на ночь при комнатной температуре. После летучие компоненты удалили, добавили к полученному остатку толуол и отфильтровали смесь от LiCl. Удалили растворитель при пониженном давлении и перекристаллизовали вещество из смеси *н*-гексана и толуола. В результате получили 0.20 г белого порошка. Выход: 18%

Спектр ЯМР ^{1}H (δ, м.д., C_6D_6): 7.27 (д., *J* = 2.3 Гц, 2H, Ar), 6.39 (д., *J* = 2.3 Гц, 2H, Ar), 3.38 (д., *J* = 13.0 Гц, 2H, NC***H₂***Ar), 3.17 (д., *J* = 13.0 Гц, 2H, NC***H₂***Ar), 2.54–2.44 (м., 2H, C***H₂***CH_2CH_3), 2.23 (с., 6H, C***H₃***Ar), 1.68 (с., 18H, C(C***H₃***)$_3$), 1.17–1.03 (м., 2H, CH_2C***H₂***CH_3), 0.27 (т., *J* = 7.4 Гц, 3H, CH_2CH_2C***H₃***).

Спектр ЯМР ^{13}C (δ, м.д., C_6D_6): 157.56, 141.04, 129.77, 129.18, 121.14 (Ar, один сигнал Ar скрыт под растворителем)), 56.95 (***C***$H_2CH_2CH_2$), 56.75 (N***C***H_2Ar), 35.33 (***C***(CH_3)$_3$), 30.11 (C(***C***H_3)$_3$), 20.97 (***C***H_3Ar), 15.10 (CH_2***C***H_2CH_3), 10.91 (CH_2CH_2***C***H_3).

Синтез комплекса (28)



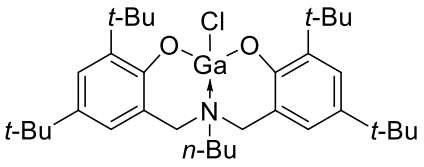
28

К раствору лиганда **3** (0.93 г, 1.73 ммоль) в 20 мл ТГФ при –20 °C добавили по каплям 2.5 M раствор *n*-BuLi (1.5 мл, 3.57 ммоль) в *н*-гексане. Смесь перемешивали при –20 °C в течение 1 ч. Затем к смеси добавили по каплям 2 мл раствора $GaCl_3$ (0.30 г, 1.73 ммоль) в *н*-гексане и оставили перемешиваться на ночь при комнатной температуре. После летучие компоненты удалили, добавили к полученному остатку толуол и отфильтровали смесь от LiCl. Удалили растворитель при пониженном давлении и перекристаллизовали вещество из смеси *н*-гексана и толуола. В результате получили 0.35 г белого порошка. Выход: 31%

Спектр ЯМР ^{1}H (δ, м.д., C_6D_6): 7.43 (д., *J* = 7.7 Гц, 4H, Ph), 7.30 (д., *J* = 2.6 Гц, 2H, Ar), 7.25 (т., *J* = 7.3 Гц, 5H, Ph), 7.13 (д., *J* = 7.4 Гц, 2H, Ph), 6.36 (с., 2H, Ar), 3.21 (д., *J* = 13.0 Гц, 2H, NC***H₂***Ar), 2.94 (д., *J* = 13.0 Гц, 2H, NC***H₂***Ar), 2.39–2.30 (м., 2H, C***H₂***CH_2CH_3), 2.22 (с., 6H, C***H₃***Ar), 1.87 (с., 6H, C(C***H₃***)$_2$Ph), 1.82 (с., 6H, C(C***H₃***)$_2$Ph), 1.00–0.91 (м., 2H, CH_2C***H₂***CH_3), 0.20 (т., *J* = 7.3 Гц, 3H, CH_2CH_2C***H₃***).

Спектр ЯМР ^{13}C (δ, м.д., C_6D_6): 156.97, 151.29, 140.94, 130.22, 129.36, 128.24, 127.33, 126.40, 125.53, 121.07 (Ar), 56.85 (***C***$H_2CH_2CH_3$), 56.52 (N***C***H_2Ar), 42.62 (***C***(CH_3)$_2$Ph), 30.31 (C(***C***H_3)$_2$Ph), 29.60 (C(***C***H_3)$_2$Ph), 21.00 (***C***H_3Ar), 14.86 (CH_2***C***H_2CH_3), 10.87 (CH_2CH_2***C***H_3).

Синтез комплекса (29)



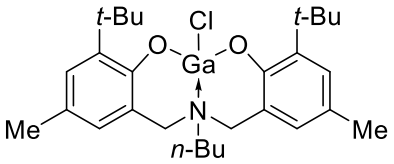
29

К раствору лиганда **4** (0.88 г, 1.73 ммоль) в 20 мл ТГФ при –20 °C добавили по каплям 2.5 M раствор *n*-BuLi (1.5 мл, 3.57 ммоль) в *н*-гексане. Смесь перемешивали при –20 °C в течение 1 ч. Затем к смеси добавили по каплям 2 мл раствора $GaCl_3$ (0.30 г, 1.73 ммоль) в *н*-гексане и оставили перемешиваться на ночь при комнатной температуре. После летучие компоненты удалили, добавили к полученному остатку толуол и отфильтровали смесь от LiCl. Удалили растворитель при пониженном давлении и перекристаллизовали вещество из смеси *н*-гексана и толуола. В результате получили 0.56 г белого порошка. Выход: 53%

Спектр ЯМР ^{1}H (δ, м.д., C_6D_6): 7.60 (д., *J* = 2.5 Гц, 2H, Ar), 6.66 (д., *J* = 2.5 Гц, 2H, Ar), 3.46 (д., *J* = 13.1 Гц, 2H, NC***H₂***Ar), 3.22 (д., *J* = 13.1 Гц, 2H, NC***H₂***Ar), 2.62–2.54 (м., 2H, C***H₂***$CH_2CH_2CH_3$), 1.70 (с., 18H, C(C***H₃***)$_3$), 1.37 (с., 18H, C(C***H₃***)$_3$), 1.07–0.96 (м., 2H, CH_2C***H₂***CH_2CH_3), 0.68–0.56 (м., 5H, CH_2CH_2C***H₂***CH_3, $CH_2CH_2CH_2$C***H₃***).

Спектр ЯМР ^{13}C (δ, м.д., C_6D_6): 157.44, 141.22, 140.41, 125.75, 125.45, 120.59 (Ar), 56.75 (N***C***H_2Ar), 54.59 (***C***$H_2CH_2CH_2$*C*H_3), 35.68 (***C***(CH_3)$_3$), 34.40 (***C***(CH_3)$_3$), 31.95 (C(***C***H_3)$_3$), 30.14 (C(***C***H_3)$_3$), 22.98 (CH_2***C***H_2CH_2*C*H_3), 19.99 (CH_2CH_2***C***H_2*C*H_3), 13.82 ($CH_2CH_2CH_2$***C***H_3).

Синтез комплекса (30)



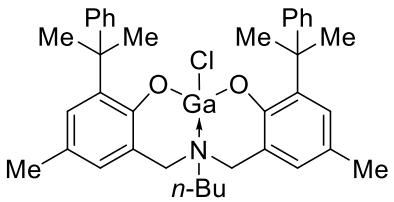
30

К раствору лиганда **5** (0.74 г, 1.73 ммоль) в 20 мл ТГФ при –20 °C добавили по каплям 2.5 M раствор *n*-BuLi (1.5 мл, 3.57 ммоль) в *н*-гексане. Смесь перемешивали при –20 °C в течение 1 ч. Затем к смеси добавили по каплям 2 мл раствора $GaCl_3$ (0.30 г, 1.73 ммоль) в *н*-гексане и оставили перемешиваться на ночь при комнатной температуре. После летучие компоненты удалили, добавили к полученному остатку толуол и отфильтровали смесь от LiCl. Удалили растворитель при пониженном давлении и перекристаллизовали вещество из смеси *н*-гексана и толуола. В результате получили 0.52 г белого порошка. Выход: 57%

Спектр ЯМР ^{1}H (δ, м.д., C_6D_6): 7.27 (д., *J* = 2.5 Гц, 2H, Ar), 6.41 (д., *J* = 2.5 Гц, 2H, Ar), 3.40 (д., *J* = 13.0 Гц, 2H, NC***H₂***Ar), 3.19 (д., *J* = 13.2 Гц, 2H, NC***H₂***Ar), 2.63–2.53 (м., 2H, C***H₂***$CH_2CH_2CH_3$), 2.23 (с., 6H, C***H₃***Ar), 1.67 (с., 18H, C(C***H₃***)$_3$), 1.18–1.05 (м., 2H, CH_2C***H₂***CH_2CH_3), 0.71–0.55 (м., 5H, CH_2CH_2C***H₂***CH_3, $CH_2CH_2CH_2$C***H₃***).

Спектр ЯМР ^{13}C (δ, м.д., C_6D_6): 157.58, 141.04, 129.79, 129.22, 121.14 (Ar одного сигнала не видно из-за безнола), 56.65 (N***C***H_2Ar), 55.03 (***C***$H_2CH_2CH_2CH_3$), 35.33 (***C***(CH_3)$_3$), 30.13 (C(***C***H_3)$_3$), 23.56 (CH_2***C***$H_2CH_2CH_3$), 20.99 (***C***H_3Ar), 20.13 (CH_2CH_2***C***H_2CH_3), 13.73 ($CH_2CH_2CH_2$***C***H_3).

Синтез комплекса (31)



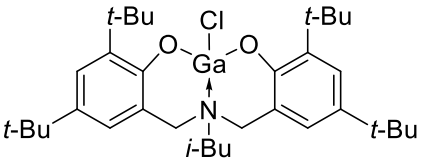
31

К раствору лиганда **6** (0.95 г, 1.73 ммоль) в 20 мл ТГФ при –20 °C добавили по каплям 2.5 M раствор *n*-BuLi (1.5 мл, 3.57 ммоль) в *н*-гексане. Смесь перемешивали при –20 °C в течение 1 ч. Затем к смеси добавили по каплям 2 мл раствора $GaCl_3$ (0.30 г, 1.73 ммоль) в *н*-гексане и оставили перемешиваться на 2 дня при комнатной температуре. После летучие компоненты удалили, добавили к полученному остатку толуол и отфильтровали смесь от LiCl. Удалили растворитель при пониженном давлении и перекристаллизовали вещество из смеси *н*-гексана и толуола. В результате получили 1.07 г желтоватого порошка. Выход: 95%

Спектр ЯМР ^{1}H (δ, м.д., C_6D_6): 7.42 (д., *J* = 8.4 Гц, 4H, Ph), 7.30 (д., *J* = 2.2 Гц, 2H, Ar), 7.25 (т., *J* = 7.8 Гц, 4H, Ph), 7.15–7.09 (м., 2H, Ph), 6.37 (д., *J* = 2.4 Гц, 2H, Ar), 3.22 (д., *J* = 13.1 Гц, 2H, NC$\boldsymbol{H_2}$Ar), 2.95 (д., *J* = 13.1 Гц, 2H, NC$\boldsymbol{H_2}$Ar), 2.46–2.35 (м., 2H, C$\boldsymbol{H_2}$$CH_2CH_2CH_3$), 2.22 (с., 6H, C$\boldsymbol{H_3}$Ar), 1.87 (с., 6H, C(C$\boldsymbol{H_3}$)$_2$Ph), 1.82 (с., 6H, C(C$\boldsymbol{H_3}$)$_2$Ph), 1.01–0.92 (м., 2H. CH_2C$\boldsymbol{H_2}$$CH_2CH_3$), 0.63–0.51 (м., 5H, CH_2CH_2C$\boldsymbol{H_2}$$CH_3$, $CH_2CH_2CH_2$C$\boldsymbol{H_3}$).

Спектр ЯМР ^{13}C (δ, м.д., C_6D_6): 156.93, 151.27, 140.88, 130.17, 129.43, 128.23, 127.32, 126.39, 125.51, 121.05 (Ar), 56.35 (N$\boldsymbol{C}$$H_2$Ar), 54.89 ($\boldsymbol{C}$$H_2CH_2CH_2CH_3$), 42.58 ($\boldsymbol{C}$($CH_3$)$_2$Ph), 30.32 (C($\boldsymbol{C}$$H_3$)$_2$Ph), 29.58 (C($\boldsymbol{C}$$H_3$)$_2$Ph), 23.28 ($CH_2$$\boldsymbol{C}$$H_2CH_2CH_3$), 21.45 ($\boldsymbol{C}$$H_3$Ar), 20.03 ($CH_2CH_2$$\boldsymbol{C}$$H_2CH_3$), 13.72 ($CH_2CH_2CH_2$$\boldsymbol{C}$$H_3$).

Синтез комплекса (32)



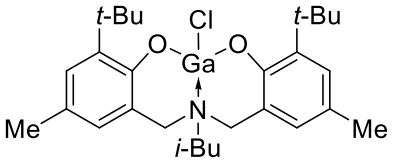
32

К раствору лиганда **7** (0.88 г, 1.73 ммоль) в 20 мл ТГФ при –20 °C добавили по каплям 2.5 М раствор *n*-BuLi (1.5 мл, 3.57 ммоль) в *н*-гексане. Смесь перемешивали при –20 °C в течение 1 ч. Затем к смеси добавили по каплям 2 мл раствора $GaCl_3$ (0.30 г, 1.73 ммоль) в *н*-гексане и оставили перемешиваться на 2 дня при комнатной температуре. После летучие компоненты удалили, добавили к полученному остатку толуол и отфильтровали смесь от LiCl. Удалили растворитель при пониженном давлении и перекристаллизовали вещество из смеси *н*-гексана и толуола. В результате получили 0.27 г белого порошка. Выход: 26%

Спектр ЯМР ^{1}H (δ, м.д., C_6D_6): 7.60 (д., *J* = 2.5 Гц, 2H, Ar), 6.70 (д., *J* = 2.4 Гц, 2H, Ar), 3.60 (д., *J* = 13.1 Гц, 2H, NC$\boldsymbol{H_2}$Ar), 3.32 (д., *J* = 13.1 Гц, 2H, NC$\boldsymbol{H_2}$Ar), 2.64 (д., *J* = 4.6 Гц, 2H, NC$\boldsymbol{H_2}$CH), 1.72 (с., 18H, C(C$\boldsymbol{H_3}$)$_3$), 1.37 (с., 19H, C(C$\boldsymbol{H_3}$)$_3$, C$\boldsymbol{H}$(CH_3)$_2$), 0.47 (д., *J* = 6.7 Гц, 6H, CH(C$\boldsymbol{H_3}$)$_2$).

Спектр ЯМР ^{13}C (δ, м.д., C_6D_6): 157.50, 141.22, 140.47, 125.82, 125.76, 120.57 (Ar), 61.90 (N$\boldsymbol{C}$$H_2$CH), 57.06 (N$\boldsymbol{C}$$H_2$Ar), 35.68 ($\boldsymbol{C}$($CH_3$)$_3$), 34.40 ($\boldsymbol{C}$($CH_3$)$_3$), 31.94 (C($\boldsymbol{C}$$H_3$)$_3$), 30.14 (C($\boldsymbol{C}$$H_3$)$_3$), 23.42 ($\boldsymbol{C}$H($CH_3$)$_2$, 21.75 (CH($\boldsymbol{C}$$H_3$)$_2$).

Синтез комплекса (33)



33

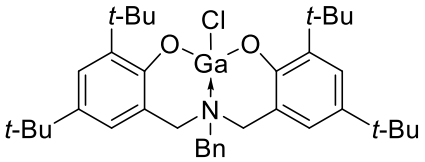
К раствору лиганда **8** (0.74 г, 1.73 ммоль) в 20 мл ТГФ при –20 °C добавили по каплям 2.5 М раствор *n*-BuLi (1.5 мл, 3.57 ммоль) в *н*-гексане. Смесь перемешивали при –20 °C в течение 1 ч. Затем к смеси добавили по каплям 2 мл раствора $GaCl_3$ (0.30 г, 1.73 ммоль) в *н*-гексане и оставили перемешиваться на ночь при комнатной температуре. После летучие компоненты удалили, добавили к полученному остатку толуол и отфильтровали смесь от LiCl. Удалили

растворитель при пониженном давлении и перекристаллизовали вещество из смеси *н*-гексана и толуола. В результате получили 0.60 г белого порошка. Выход: 66%

Спектр ЯМР ^{1}H (δ, м.д., C_6D_6): 7.27 (д., *J* = 2.4 Гц, 2H), 6.40 (д., *J* = 2.4 Гц, 2H, Ar), 3.50 (д., *J* = 13.1 Гц, 2H, Ar), 3.28 (д., *J* = 13.0 Гц, 2H, NC$\boldsymbol{H_2}$Ar), 2.61 (д., *J* = 4.7 Гц, 2H, NC$\boldsymbol{H_2}$Ar), 2.23 (с., 6H, C$\boldsymbol{H_3}$Ar), 1.67 (с., 19H, C(C$\boldsymbol{H_3}$)$_3$, C$\boldsymbol{H}$(CH$_3$)$_2$), 0.52 (д., *J* = 6.5 Гц, 6H, CH(C$\boldsymbol{H_3}$)$_2$).

Спектр ЯМР ^{13}C (δ, м.д., C_6D_6): 157.60, 141.01, 129.81, 129.53, 121.08 (Ar, один сигналAr скрыт под растворителем), 62.29 (N$\boldsymbol{C}$H$_2$CH), 56.96 (N$\boldsymbol{C}$H$_2$Ar), 35.32 ($\boldsymbol{C}$(CH$_3$)$_3$), 30.12 (C($\boldsymbol{C}$H$_3$)$_3$), 23.42 ($\boldsymbol{C}$H(CH$_3$)$_2$), 22.55 (CH($\boldsymbol{C}$H$_3$)$_2$), 20.99 ($\boldsymbol{C}$H$_3$Ar).

Синтез комплекса (34)



34

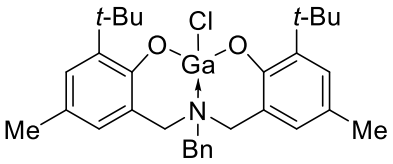
К раствору лиганда **9** (1.18 г, 2.15 ммоль) в 20 мл ТГФ при –20 °C добавили по каплям 2.5 M раствор *n*-BuLi (1.8 мл, 4.44 ммоль) в *н*-гексане. Смесь перемешивали при –20 °C в течение 1 ч. Затем к смеси добавили по каплям 2 мл раствора $GaCl_3$ (0.38 г, 2.15 ммоль) в *н*-гексане и оставили перемешиваться на ночь при комнатной температуре. После летучие компоненты удалили, добавили к полученному остатку толуол и отфильтровали смесь от LiCl. Удалили растворитель при пониженном давлении и перекристаллизовали вещество из смеси *н*-гексана и толуола. В результате получили 0.51 г белого порошка. Выход: 36%

Спектр ЯМР ^{1}H (δ, м.д., C_6D_6): 7.60 (д., *J* = 2.6 Гц, 2H, Ar), 7.08–6.98 (м., 3H, Ph), 6.88–6.83 (м., 2H, Ph), 6.64 (д., *J* = 2.5 Гц, 2H, Ar), 3.91 (с., 2H, C$\boldsymbol{H_2}$Ph), 3.65 (д., *J* = 13.3 Гц, 2H, NC$\boldsymbol{H_2}$Ar), 3.43 (д., *J* = 13.3 Гц, 2H, NC$\boldsymbol{H_2}$Ar), 1.73 (с., 18H, C(C$\boldsymbol{H_3}$)$_3$), 1.29 (с., 18H, C(C$\boldsymbol{H_3}$)$_3$).

Спектр ЯМР ^{13}C (δ, м.д., C_6D_6): 140.56, 120.24 (Ar), 35.73 ($\boldsymbol{C}$(CH$_3$)$_3$)), 34.34 ($\boldsymbol{C}$(CH$_3$)$_3$), 31.76 (C($\boldsymbol{C}$H$_3$)$_3$), 30.17 (C($\boldsymbol{C}$H$_3$)$_3$).

Сигналы фрагментов N$\boldsymbol{C}$H$_2$Ar, $\boldsymbol{C}$H$_2$Ph и несколько сигналов Ar не найдены в спектре вследствие низкой концентрации образца.

Синтез комплекса (35)



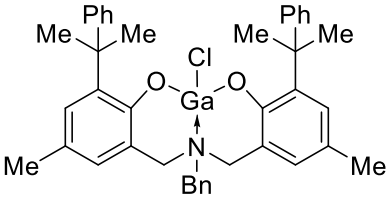
35

К раствору лиганда **10** (0.99 г, 2.15 ммоль) в 20 мл ТГФ при –20 °C добавили по каплям 2.5 M раствор *n*-BuLi (1.8 мл, 4.44 ммоль) в *н*-гексане. Смесь перемешивали при –20 °C в течение 1 ч. Затем к смеси добавили по каплям 2 мл раствора $GaCl_3$ (0.38 г, 2.15 ммоль) в *н*-гексане и оставили перемешиваться на ночь при комнатной температуре. После летучие компоненты удалили, добавили к полученному остатку толуол и отфильтровали смесь от LiCl. Удалили растворитель при пониженном давлении и перекристаллизовали вещество из смеси *н*-гексана и толуола. В результате получили 0.29 г белого порошка. Выход: 24%

Спектр ЯМР ^{1}H (δ, м.д., C_6D_6): 7.28 (д., *J* = 2.2 Гц, 2H, Ar), 7.23–7.20 (м., 2H, Ph), 7.05–7.00 (м., 3H, Ph), 6.38 (д., *J* = 2.2 Гц, 2H, Ar), 4.36 (с., 2H, C***H₂***Ph), 3.71 (д., *J* = 13.0 Гц, 2H, NC***H₂***Ar), 3.64 (д., *J* = 12.7 Гц, 2H, NC***H₂***Ar), 2.21 (с., 6H, C***H₃***Ar), 1.68 (с., 18H, C(C***H₃***)$_3$).

Спектр ЯМР ^{13}C (δ, м.д., C_6D_6): 158.84, 140.59, 133.17, 132.91, 129.87, 129.78, 129.34, 129.31, 128.64, 128.57, 128.51, 126.78, 121.41 (Ar), 57.35 (***C***H$_2$Ph), 56.19 (N***C***H$_2$Ar), 35.42, 35.35 (***C***(CH$_3$)$_3$), 30.29, 30.14 (C(***C***H$_3$)$_3$), 21.00, 20.96 (***C***H$_3$Ar).

Синтез комплекса (36)



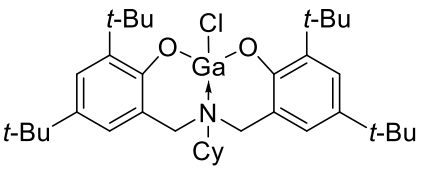
36

К раствору лиганда **11** (1.01 г, 1.73 ммоль) в 20 мл ТГФ при –20 °C добавили по каплям 2.5 M раствор *n*-BuLi (1.5 мл, 3.57 ммоль) в *н*-гексане. Смесь перемешивали при –20 °C в течение 1 ч. Затем к смеси добавили по каплям 2 мл раствора $GaCl_3$ (0.30 г, 1.73 ммоль) в *н*-гексане и оставили перемешиваться на 2 дня при комнатной температуре. После летучие компоненты удалили, добавили к полученному остатку толуол и отфильтровали смесь от LiCl. Удалили растворитель при пониженном давлении и перекристаллизовали вещество из смеси *н*-гексана и толуола. В результате получили 0.35 г белого порошка. Выход: 44%

Спектр ЯМР ^{1}H (δ, м.д., C_6D_6): 7.45 (д., *J* = 7.7 Гц, 4H, Ph), 7.31 (д., *J* = 2.2 Гц, 2H, Ar), 7.27 (т., *J* = 7.6 Гц, 5H, Ph), 7.13 (д., *J* = 7.4 Гц, 2H, Ph), 7.07–6.95 (м., 4H, Ph), 6.79 (д., *J* = 7.2 Гц, 2H, Ph), 6.24 (д., *J* = 2.2 Гц, 2H, Ar), 3.75 (с., 2H, C***H₂***Ph), 3.24 (д., *J* = 13.2 Гц, 2H, NC***H₂***Ar), 3.10 (д., *J* = 13.3 Гц, 2H, NC***H₂***Ar), 2.17 (с., 6H, C***H₃***Ar), 1.89 (с., 6H, C(C***H₃***)$_2$Ph), 1.84 (с., 6H, C(C***H₃***)$_2$Ph).

Спектр ЯМР ^{13}C (δ, м.д., C_6D_6): 157.23, 151.35, 140.94, 132.81, 130.14, 130.04, 129.42, 128.59, 128.55, 127.38, 126.38, 125.53, 120.75 (Ar, один сигнал Ar скрыт под растворителем), 57.09 (***C***H$_2$Ph), 55.17 (N***C***H$_2$Ar), 42.61 (***C***(CH$_3$)$_2$Ph), 30.45 (C(***C***H$_3$)$_2$Ph), 29.53 (C(***C***H$_3$)$_2$Ph), 20.97 (***C***H$_3$Ar).

Синтез комплекса (37)



37

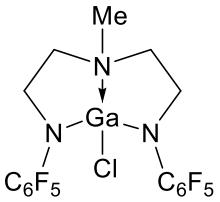
К раствору лиганда **12** (0.93 г, 1.73 ммоль) в 20 мл ТГФ при –20 °C добавили по каплям 2.5 M раствор *n*-BuLi (1.5 мл, 3.57 ммоль) в *н*-гексане. Смесь перемешивали при –20 °C в течение 1 ч. Затем к смеси добавили по каплям 2 мл раствора $GaCl_3$ (0.30 г, 1.73 ммоль) в *н*-гексане и оставили перемешиваться на ночь при комнатной температуре. После летучие компоненты удалили, добавили к полученному остатку толуол и отфильтровали смесь от LiCl. Удалили растворитель при пониженном давлении и перекристаллизовали вещество из смеси *н*-гексана и толуола. В результате получили 0.41 г белого порошка. Выход: 37%

Спектр ЯМР ^{1}H (δ, м.д., C_6D_6): 7.59 (д., *J* = 2.5 Гц, 2H, Ar), 6.69 (д., *J* = 2.5 Гц, 2H, Ar), 3.51 (д., *J* = 13.3 Гц, 2H, NC***H₂***Ar), 3.46 (д., *J* = 13.4 Гц, 2H, NC***H₂***Ar), 2.76 (т., *J* = 11.1 Гц, 1H, NC***H***), 1.99 (д., *J* = 10.9 Гц, 2H, NCHC***H₂***), 1.71 (с., 18H, C(C***H₃***)₃), 1.38 (с., 18H, C(C***H₃***)₃), 1.30 (дд., *J* = 9.7, 4.7 Гц, 1H, C***H₂***), 1.21–1.16 (м., 2H, C***H₂***), 0.85–0.64 (м., 5H, C***H₂***).

Спектр ЯМР ^{13}C (δ, м.д., C_6D_6): 157.55, 141.07, 140.17, 125.53, 125.26, 120.77 (Ar), 63.58 (N***C***H), 54.39 (N***C***H_2Ar), 35.66 (***C***$(CH_3)_3$), 34.40 (***C***$(CH_3)_3$), 31.99 (C(***C***H_3)₃), 30.13(C(***C***H_3)₃), 27.66 (***C***H_2), 25.77 (***C***H_2), 25.51 (***C***H_2).

5.4.2. Синтез хлоридных комплексов галлия на основе NNN-лигандов

Синтез комплекса (38)



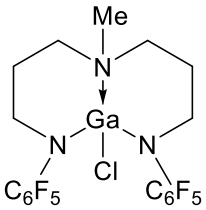
38

К раствору лиганда **17** (0.78 г, 1.73 ммоль) в 20 мл ТГФ при –20 °C добавили по каплям 2.5 М раствор *n*-BuLi (1.5 мл, 3.57 ммоль) в *н*-гексане. Смесь перемешивали при –20 °C в течение 1.5 ч. Затем к смеси добавили по каплям 2 мл раствора $GaCl_3$ (0.30 г, 1.73 ммоль) в *н*-гексане и оставили перемешиваться на ночь при комнатной температуре. После летучие компоненты удалили, добавили к полученному остатку толуол и отфильтровали смесь от LiCl. Удалили растворитель при пониженном давлении и перекристаллизовали вещество из смеси *н*-гексана и толуола. В результате получили 0.48 г белого порошка. Выход: 51%

Спектр ЯМР ^{1}H (δ, м.д., C_6D_6): 3.13–3.04 (м., 2H, C***H₂***NCH_3), 3.01–2.93 (м., 2H, C***H₂***NCH_3), 1.86 (ддд., *J* = 11.7, 6.6, 4.8 Гц, 2H, C***H₂***NC_6F_5), 1.69 (с., 3H, NC***H₃***), 1.60 (ддд., *J* = 11.9, 6.6, 4.8 Гц, 2H, C***H₂***NC_6F_5).

Спектр ЯМР ^{13}C (δ, м.д., C_6D_6): 54.86 (***C***H_2NCH_3), 44.72 (***C***$H_2NHC_6F_5$), 42.21 (N***C***H_3).

Синтез комплекса (39)



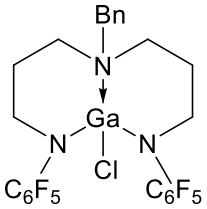
39

К раствору лиганда **18** (0.72 г, 1.52 ммоль) в 20 мл ТГФ при –20 °C добавили по каплям 2.5 М раствор *n*-BuLi (1.5 мл, 3.13 ммоль) в *н*-гексане. Смесь перемешивали при –20 °C в течение 1 ч. Затем к смеси добавили по каплям 1.8 мл раствора $GaCl_3$ (0.27 г, 1.52 ммоль) в *н*-гексане и оставили перемешиваться на ночь при комнатной температуре. После летучие компоненты удалили, добавили к полученному остатку толуол и отфильтровали смесь от LiCl. Удалили растворитель при пониженном давлении и перекристаллизовали вещество из смеси *н*-гексана и толуола. В результате получили 0.50 г белого порошка. Выход: 57%

Спектр ЯМР ^{1}H (δ, м.д., C_6D_6): 3.08 (т., *J* = 5.5 Гц, 4H C***H₂***NCH_3), 2.30 (ддд., *J* = 11.1, 7.6, 2.9 Гц, 2H, C***H₂***NC_6F_5), 1.99 (с., 3H, C***H₃***), 1.85 (ддд., *J* = 12.4, 9.7, 3.0 Гц, 2H, C***H₂***NC_6F_5), 1.33–1.15 (м., 4H, CH_2C***H₂***CH_2).

Спектр ЯМР ^{13}C (δ, м.д., C_6D_6): 59.34 (***C***H_2NCH_3), 52.65 (***C***$H_2NC_6F_5$), 44.38 (N***C***H_3), 26.47 (CH_2***C***H_2CH_2).

Синтез комплекса (40)



40

К раствору лиганда **19** (1.31 г, 2.37 ммоль) в 20 мл ТГФ при –20 °C добавили по каплям 2.5 М раствор *n*-BuLi (2.0 мл, 4.90 ммоль) в *н*-гексане. Смесь перемешивали при –20 °C в течение 1 ч. Затем к смеси добавили по каплям 2.7 мл раствора $GaCl_3$ (0.42 г, 2.37 ммоль) в *н*-гексане и оставили перемешиваться на ночь при комнатной температуре. После летучие компоненты удалили, добавили к полученному остатку толуол и отфильтровали смесь от LiCl. Удалили растворитель при пониженном давлении и перекристаллизовали вещество из смеси *н*-гексана и толуола. В результате получили 0.50 г белого порошка. Выход: 32%

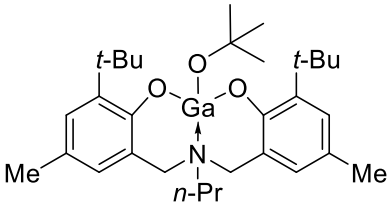
Спектр ЯМР ^{1}H (δ, м.д., C_6D_6): 7.12–6.99 (м., 3H, Ph), 6.73–6.67 (м., 2H, Ph), 4.26 (с., 2H, C***H₂***Ph), 3.21–3.11 (м., 4H, C***H₂***NBn), 2.42 (ддд., *J* = 13.4, 8.2, 2.7 Гц, 2H, C***H₂***NC_6F_5), 2.25 (ддд., *J* = 13.1, 8.4, 2.7 Гц, 2H, C***H₂***NC_6F_5), 1.51–1.38 (м., 2H, CH_2C***H₂***CH_2), 1.36–1.25 (м., 2H, CH_2C***H₂***CH_2).

Спектр ЯМР ^{13}C (δ, м.д., C_6D_6): 132.37, 129.33, 128.67, 128.63 (Ph), 56.59 (N***C***H_2Ph), 53.58 (***C***H_2NBn), 52.72 (***C***$H_2NC_6F_5$), 26.51 (CH_2***C***H_2CH_2).

5.4.3. Взаимодействие хлоридных ONO-комплексов галлия с *трет*-бутилатом калия

Регистрация образования комплекса (41)

В ЯМР-ампулу поместили хлоридный комплекс **27** (24 мг, 0.043 ммоль) и *трет*-бутилат калия (4.9 мг, 0.043 ммоль), добавили C_6D_6, тщательно потрясли и отнесли на регистрацию спектра ЯМР ^{1}H.



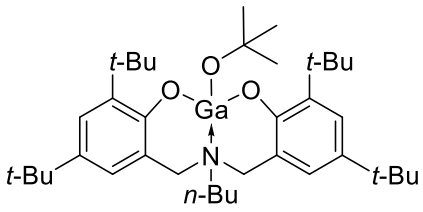
41

Приведены только точно установленные сигналы:

Спектр ЯМР ^{1}H (δ, м.д., C_6D_6): 7.56 (д., *J* = 2.4 Гц, 2H, Ar), 6.73 (с., 2H, Ar), 1.67 (с., 18H, C(C***H₃***)₃).

Процедура для остальных комплексов проводилась аналогичным образом.

Регистрация образования комплекса (42)

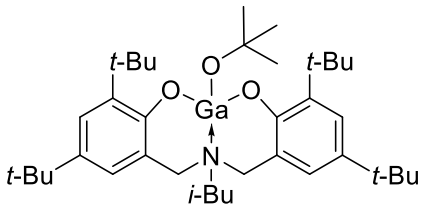


42

Приведены только точно установленные сигналы:

Спектр ЯМР ^{1}H (δ, м.д., C_6D_6):7.59 (д., *J* = 2.4 Гц, 2H, Ar), 6.70 (д., *J* = 2.4 Гц, 2H, Ar), 3.15–3.06 (м., 2H, C***H₂***$CH_2CH_2CH_3$), 1.69 (с., 18H, C(C***H₃***)$_3$), 1.38 (с., 18H, C(C***H₃***)$_3$), 1.33–1.26 (м., 2H, CH_2CH_2C***H₂***CH_3), 0.79 (т., *J* = 7.3 Гц, 3H, $CH_2CH_2CH_2$C***H₃***).

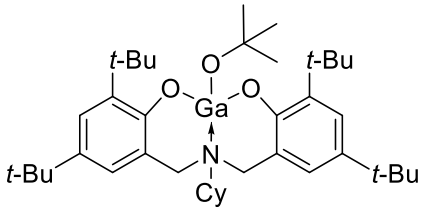
Регистрация образования комплекса (43)



43

Спектр ЯМР ^{1}H (δ, м.д., C_6D_6): 7.56 (д., *J* = 2.4 Гц, 2H, Ar), 6.77 (д., *J* = 2.4 Гц, 2H, Ar), 3.77 (д., *J* = 12.6 Гц, 2H, NC***H₂***Ar), 3.68 (д., *J* = 12.6 Гц, 2H, NC***H₂***Ar), 2.95 (д., *J* = 4.8 Гц, 2H, NC***H₂***CH), 1.64 (с., 18H, C(C***H₃***)$_3$), 1.39 (с., 19H, C(C***H₃***)$_3$, C***H***(CH_3)$_2$), 0.87 (д., *J* = 6.7 Гц, 6H, CH(C***H₃***)$_2$).

Регистрация образования комплекса (44)



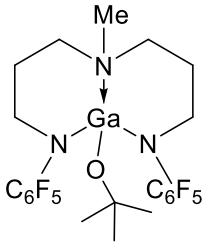
44

Приведены только точно установленные сигналы:

Спектр ЯМР ^{1}H (δ, м.д., C_6D_6): 7.56 (д., *J* = 2.4 Гц, 2H, Ar), 6.73 (с., 2H, Ar), 1.67 (с., 18H, C(C***H₃***)$_3$).

5.4.4. Взаимодействие хлоридных NNN-комплексов комплексов галлия с *трет*-бутилатом калия

Регистрация образования комплекса (45)

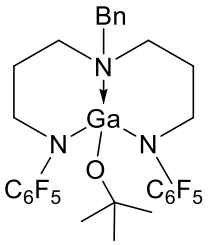


45

Приведены только точно установленные сигналы:

Спектр ЯМР ^{1}H (δ, м.д., C_6D_6): 3.24–2.96 (м., 4H, C***H₂***NCH_3), 2.51–2.32 (м., 2H, C***H₂***NC_6F_5), 2.21 (с., 3H, C***H₃***), 2.13–2.01 (м., 2H, C***H₂***NC_6F_5).

Регистрация образования комплекса (46)



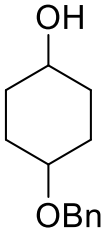
46

Приведены только точно установленные сигналы:

Спектр ЯМР ^{1}H (δ, м.д., C_6D_6): 4.42 (с., 2H, C***H₂***Ph), 3.19 – 3.00 (m, 4H, C***H₂***NBn), 2.50 – 2.27 (m, 4H, , C***H₂***NC_6F_5).

5.5. Синтез и полимеризация γ-бензилокси-ε-капролактона

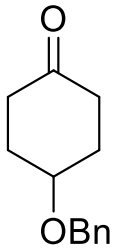
Синтез 4-(бензилокси)циклогексан-1-ола



К суспензии NaH (2.93 г, 122.13 ммоль) в 50 мл ДМФА добавили порциями циклогексан-1,4-диол (11.62 г, 100.03 ммоль) в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч, после нагрели до 60 °C и перемешивали еще в течение 2 ч. Добавили к смеси по каплям BnBr (11.9 мл, 99.98 ммоль), охладили до комнатной температуры и оставили перешиваться на ночь. После вылили смесь в 100 мл 1 М HCl, проэкстрагировали эфиром (3×100 мл), объединенные органические фракции высушили над безводным Na_2SO_4 и удалили при пониженном давлении. Полученный остаток очистили методом колоночной хроматографии (элюент петролейный эфир/этилацетат = 7:3, R_f = 0.14). В результате получили 6,74 г желтого масла. Выход: 33%

Спектр ЯМР ^{1}H (δ, м.д., $CDCl_3$): 7.39–7.25 (м., 5H, Ph), 4.54 (д., J = 5.9 Гц, 2H, C***H₂***Ph), 3.78–3.61 (м., 1H, C***H***OH), 3.50, 3.38 (тт., J = 6.1, 3.1 Гц, тт., J = 9.8, 3.9 Гц, 1H, C***H***OBn), 2.11–1.85 (м., 3H, C***H₂***), 1.79–1.52 (м., 3H, C***H₂***), 1.47–1.25 (м., 2H, C***H₂***).

Синтез 4-(бензилокси)циклогексан-1-она

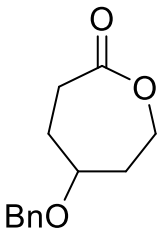


К водному раствору $K_2Cr_2O_7$ (16.32 г, 55.47 ммоль) при перемешивании медленно добавили по каплям $H_2SO_{4(конц.)}$ (6 мл, 110.89 ммоль). После к смеси добавили по каплям раствор 4-(бензилокси)циклогексан-1-ола (6.74 г, 32.67 ммоль) в 100 мл ТГФ. Через 3 ч реакционную смесь проэкстрагировали эфиром (3×100 мл), органические фазы объединили, промыли водой (3×150 мл), высушили над безводным Na_2SO_4 и удалили растворитель при пониженном давлении. В результате получили 5,92 г желтого масла. Выход: 89%

Спектр ЯМР ^{1}H (δ, м.д., $CDCl_3$): 7.38–7.27 (м., 5H, Ar), 4.60 (с., 2H, OC***H₂***Ph), 3.86–3.80 (м., 1H, OC***H***), 2.69–2.57 (м., 2H, C***H₂***), 2.33–2.23 (м., 2H, C***H₂***), 2.20–2.08 (м., 2H, C***H₂***), 2.03–1.89 (м., 2H, C***H₂***).

Спектр ЯМР ^{13}C (δ, м.д., $CDCl_3$): 211.55 (***C***=O), 138.52, 128.51, 127.71, 127.50 (Ar), 72.25 (O***C***H), 70.31 (O***C***H_2Ph), 37.24 (***C***H_2), 30.56 (***C***H_2).

Синтез γ-бензилокси-ε-капролактона

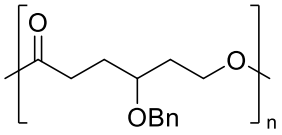


К раствору *m*-CPBA (12.50 г, 72.45 ммоль) в 180 мл $CHCl_3$ при комнатной температуре добавили по каплям раствор 4-(бензилокси)циклогексан-1-она (5.92 г, 28.98 ммоль) в 60 мл $CHCl_3$. Реакционную смесь оставили перемешиваться на ночь. После добавили водный насыщенный раствор K_2CO_3 (15 мл). Перемешивали смесь еще в течение 2 ч, выпавший осадок отфильтровали, органическую фазу промыли водой, высушили над безводным Na_2SO_4 и удалили растворитель при пониженном давлении. После очистки методом колоночной хроматографии (элюент петролейный эфир/этилацетат = 7:3, R_f = 0.21) получили 4.95 г желтого масла. Выход: 78%

Спектр ЯМР ^{1}H (δ, м.д., $CDCl_3$): 7.39–7.27 (м., 5H, Ph), 4.59–4.49 (м., 3H, C***H₂***Ph, C(O)OC***H₂***), 4.07 (ддд., J = 13.0, 6.4, 1.9 Гц, 1H, C(O)OC***H₂***), 3.78 (тт., J = 5.6, 2.8 Гц, 1H, C***H***OBn), 3.09–2.98 (м., 1H, C***H₂***C(O)), 2.43 (ддд., J = 14.1, 8.4, 1.5 Гц, 1H, C***H₂***C(O)), 2.08 (тт., J = 13.8, 4.5 Гц, 2H, C***H₂***CHC***H₂***), 1.97 (ддт., J = 15.6, 9.9, 2.3 Гц, 1H, C***H₂***CHC***H₂***), 1.86 (ддт., J = 14.5, 12.2, 1.9 Гц, 1H, C***H₂***CHC***H₂***).

Спектр ЯМР ^{13}C (δ, м.д., $CDCl_3$): 176.14 (***C***=O), 138.23, 128.57, 127.86, 127.50 (Ph), 73.39 (***C***H), 70.25 (***C***H_2), 63.52 (***C***H_2), 34.08 (***C***H_2), 27.98 (***C***H_2), 27.40 (***C***H_2).

Полимеризация γ-бензилокси-ε-капролактона



XG138

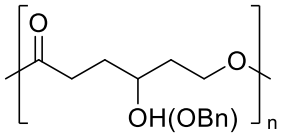
В колбу поместили комплекс **36** (59 мг, 0.086 ммоль), *трет*-бутилат калия (9.6 мг, 0.086 ммоль) и 6 мл толуола и перемешивали смесь в течение 15 мин. Затем добавили мономер (γ-бензилокси-ε-капролактон) (1.89 г, 8.60 ммоль), довели его концентрацию в смеси до 1 М, добавив 3 мл толуола, и сразу опустили в масляную баню нагретую до 80 °С. Степень протекания полимеризации определяли методом ^{1}H ЯМР. Через неделю конверсия достигла 87%, после чего вылили реакционную смесь в 50 мл метанола при интенсивном перемешивании, декантировали несколько раз выпавший осадок метанолом, удалили растворитель и высушили в вакууме. В результате получили 1.26 г клейкой субстанции. Выход: 67%

Результаты ГПХ (Mn = 7127.12 г/моль, M_w/M_n = 1.40)

Спектр ЯМР ^{1}H (δ, м.д., $CDCl_3$): 7.36–7.20 (м., 5H, Ph), 4.51–4.42 (м., 2H, C***H₂***Ph), 4.15 (т., *J* = 6.8 Гц, 2H, OC***H₂***CH_2), 3.59–3.48 (м., 1H, C***H***OBn), 2.41–2.31 (м., 2H, C(O)C***H₂***), 2.07–1.73 (м., 4H, C***H₂***CHC***H₂***).

Спектр ЯМР ^{13}C (δ, м.д., $CDCl_3$): 173.53 (***C***=O), 138.37, 128.51, 128.49, 127.91, 127.80 (Ar), 74.71 (***C***H), 74.66 (***C***H_2), 71.18 (***C***H_2), 61.37 (***C***H_2), 32.93 (***C***H_2), 29.76 (***C***H_2), 28.85 (***C***H_2).

Гидрирование полимера поли(γ-бензилокси-ε-капролактона)



XG138

В автоклав поместили поли(γ-бензилокси-ε-капролактона) (0.47 г, 2.13 ммоль), 10% Pd/C (65 мг, 0.061 ммоль) и 10 мл этилацетата, ввели в систему водород (~10 атм) и оставили перемешиваться смесь на 2 дня при 60 °С. После отфильтровали смесь от катализатора и удалили растворитель при пониженном давлении. В результате получили 0.13 г бесцветной клейкой массы. Выход: 47%

Спектр ЯМР ^{1}H (δ, м.д., $CDCl_3$): 7.37–7.20 (м., 5H, Ph), 4.54–4.39 (м., 2H, C***H₂***Ph), 4.38–4.22 (м., 1H, OC***H₂***CH_2 (OH)), 4.21–4.07 (м., 3H, OC***H₂***CH_2 (OH и OBn)), 3.77–3.65 (м., 1H, C***H***OH), 3.58–3.48 (м., 1H, C***H***OBn), 2.46 (т., *J* = 7.3 Гц, 2H C(O)C***H₂*** (OH)), 2.35 (т., *J* = 7.6 Гц, 2H, C(O)C***H₂*** (OBn)), 1.98–1.60 (м., 8H, C***H₂***CHC***H₂*** (OH и OBn)).

В скобках указано к каким звеньям (с группами OH или OBn) принадлежат сигналы.

6. Список литературы

Uncategorized References

1. Seyednejad H., Ghassemi A. H., van Nostrum C. F., Vermonden T., Hennink W. E. Functional aliphatic polyesters for biomedical and pharmaceutical applications // Journal of Controlled Release. – 2011. – Т. 152, № 1. – С. 168-176.
2. Labet M., Thielemans W. Synthesis of polycaprolactone: a review // Chemical Society Reviews. – 2009. – Т. 38, № 12. – С. 3484-3504.
3. Achmad F., Yamane K., Quan S., Kokugan T. Synthesis of polylactic acid by direct polycondensation under vacuum without catalysts, solvents and initiators // Chemical Engineering Journal. – 2009. – Т. 151, № 1. – С. 342-350.
4. Gao Q., Lan P., Shao H., Hu X. Direct Synthesis with Melt Polycondensation and Microstructure Analysis of Poly(L-lactic acid-co-glycolic acid) // Polymer Journal. – 2002. – Т. 34, № 11. – С. 786-793.
5. Sun J., Anderski J., Picker M.-T., Langer K., Kuckling D. Preparation of Light-Responsive Aliphatic Polycarbonate via Versatile Polycondensation for Controlled Degradation // Macromolecular Chemistry and Physics. – 2019. – Т. 220, № 5. – С. 1800539.
6. Albertsson A.-C., Varma I. K. Aliphatic Polyesters: Synthesis, Properties and Applications // Degradable Aliphatic Polyesters. – Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2002. – С. 1-40.
7. Kuchuk E. A., Zaitsev K. V., Mamedova F. A., Churakov A. V., Zaitseva G. S., Lemenovsky D. A., Karlov S. S. Synthesis, structure, and catalytic activity of new aluminum and titanium complexes based on aminobisphenolate ligands containing bulky substituents // Russian Chemical Bulletin. – 2016. – Т. 65, № 7. – С. 1743-1749.
8. Sutar A. K., Maharana T., Dutta S., Chen C.-T., Lin C.-C. Ring-opening polymerization by lithium catalysts: an overview // Chemical Society Reviews. – 2010. – Т. 39, № 5. – С. 1724-1746.
9. Xiong J., Sun Y., Jiang J., Chen C., Pan X., Wang C., Wu J. Metal-size influence of alkali metal complexes for polymerization of rac-lactide // Polyhedron. – 2018. – Т. 141. – С. 118-124.
10. Bhattacharjee J., Sarkar A., Panda T. K. Recent development of alkali metal complex promoted iso-selective ring-opening polymerization of rac-Lactide // Current Opinion in Green and Sustainable Chemistry. – 2021. – Т. 31. – С. 100545.
11. Bhattacharjee J., Harinath A., Nayek H. P., Sarkar A., Panda T. K. Highly Active and Iso-Selective Catalysts for the Ring-Opening Polymerization of Cyclic Esters using Group 2 Metal Initiators // Chemistry – A European Journal. – 2017. – Т. 23, № 39. – С. 9319-9331.
12. Harinath A., Bhattacharjee J., Sarkar A., Nayek H. P., Panda T. K. Ring opening polymerization and copolymerization of cyclic esters catalyzed by group 2 metal complexes supported by functionalized P–N ligands // Inorganic Chemistry. – 2018. – Т. 57, № 5. – С. 2503-2516.
13. Bhattacharjee J., Sarkar A., Panda T. K. Alkali and Alkaline Earth Metal Complexes as Versatile Catalysts for Ring-Opening Polymerization of Cyclic Esters // The Chemical Record. – 2021. – Т. 21, № 8. – С. 1898-1911.
14. Honrado M., Otero A., Fernández-Baeza J., Sánchez-Barba L. F., Garcés A., Lara-Sánchez A. n., Rodríguez A. M. Stereoselective ROP of rac-lactide mediated by enantiopure NNO-scorpionate zinc initiators // Organometallics. – 2014. – Т. 33, № 7. – С. 1859-1866.
15. Kamavichanurat S., Jampakaew K., Hormnirun P. Controlled and effective ring-opening (co) polymerization of rac-lactide, ε-caprolactone and ε-decalactone by β-pyrimidyl enolate aluminum complexes // Polymer Chemistry. – 2023. – Т. 14, № 15. – С. 1752-1772.
16. Douglas A. F., Patrick B. O., Mehrkhodavandi P. A highly active chiral indium catalyst for living lactide polymerization // Angewandte Chemie International Edition. – 2008. – Т. 47, № 12. – С. 2290-2293.
17. Nimitsiriwat N., Gibson V. C., Marshall E. L., Elsegood M. R. Bidentate salicylaldiminato tin (II) complexes and their use as lactide polymerisation initiators // Dalton Transactions. – 2009. № 19. – С. 3710-3715.

18. Mankaev B. N., Serova V. A., Syroeshkin M. A., Akyeva A. Y., Sobolev A. V., Churakov A. V., Lermontova E. K., Minyaev M. E., Oprunenko Y. F., Zabalov M. V., Zaitsev K. V., Zaitseva G. S., Karlov S. S. Synthesis of ONO-Ligated Tetrylenes Based on 2,6-bis(2-Hydroxyphenyl)pyridines: Influence of Ligand Sterics on the Structure of the Products // European Journal of Inorganic Chemistry. – 2023. – Т. 26, № 11. – С. e202200690.
19. Gao B., Li X., Duan R., Pang X. Titanium complexes with octahedral geometry chelated by salen ligands adopting β-cis configuration for the ring-opening polymerisation of lactide // New Journal of Chemistry. – 2015. – Т. 39, № 4. – С. 2404-2408.
20. Romain C., Heinrich B., Laponnaz S. B., Dagorne S. A robust zirconium N-heterocyclic carbene complex for the living and highly stereoselective ring-opening polymerization of rac-lactide // Chemical Communications. – 2012. – Т. 48, № 16. – С. 2213-2215.
21. Hsieh K.-C., Lee W.-Y., Hsueh L.-F., Lee H. M., Huang J.-H. Synthesis and Characterization of Zirconium and Hafnium Aryloxide Compounds and Their Reactivity Towards Lactide and ϵ-Caprolactone Polymerization // European Journal of Inorganic Chemistry. – 2006. – Т. 2006, № 11. – С. 2306-2312.
22. Luo Y., Yao Y., Shen Q., Sun J., Weng L. Synthesis, characterization of homoleptic lanthanide amidinate complexes and their catalytic activity for the ring-opening polymerization of ε-caprolactone // Journal of organometallic chemistry. – 2002. – Т. 662, № 1-2. – С. 144-149.
23. Kerton F. M., Whitwood A. C., Willans C. E. A high-throughput approach to lanthanide complexes and their rapid screening in the ring opening polymerisation of caprolactone // Dalton Transactions. – 2004. № 15. – С. 2237-2244.
24. Sun S., Nie K., Tan Y., Zhao B., Zhang Y., Shen Q., Yao Y. Bimetallic lanthanide amido complexes as highly active initiators for the ring-opening polymerization of lactides // Dalton Transactions. – 2013. – Т. 42, № 8. – С. 2870-2878.
25. Karmel I. S. R., Khononov M., Tamm M., Eisen M. S. Uranium-mediated ring-opening polymerization of ε-caprolactone: a comparative study // Catalysis Science & Technology. – 2015. – Т. 5, № 12. – С. 5110-5119.
26. Hayes C. E., Sarazin Y., Katz M. J., Carpentier J.-F., Leznoff D. B. Diamido-Ether Actinide Complexes as Initiators for Lactide Ring-Opening Polymerization // Organometallics. – 2013. – Т. 32, № 5. – С. 1183-1192.
27. Jérôme C., Lecomte P. Recent advances in the synthesis of aliphatic polyesters by ring-opening polymerization // Advanced drug delivery reviews. – 2008. – Т. 60, № 9. – С. 1056-1076.
28. Wu F., Jin T. Polymer-Based Sustained-Release Dosage Forms for Protein Drugs, Challenges, and Recent Advances // AAPS PharmSciTech. – 2008. – Т. 9, № 4. – С. 1218-1229.
29. Saxena S., Jayakannan M. Development of l-Amino-Acid-Based Hydroxyl Functionalized Biodegradable Amphiphilic Polyesters and Their Drug Delivery Capabilities to Cancer Cells // Biomacromolecules. – 2020. – Т. 21, № 1. – С. 171-187.
30. Gautier S., D'Aloia V., Halleux O., Mazza M., Lecomte P., Jérôme R. Amphiphilic copolymers of ε-caprolactone and γ-substituted ε-caprolactone. Synthesis and functionalization of poly (D, L-lactide) nanoparticles // Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition. – 2003. – Т. 14, № 1. – С. 63-85.
31. Yu W., Maynard E., Chiaradia V., Arno M. C., Dove A. P. Aliphatic polycarbonates from cyclic carbonate monomers and their application as biomaterials // Chemical Reviews. – 2021. – Т. 121, № 18. – С. 10865-10907.
32. Riva R., Schmeits S., Jérôme C., Jérôme R., Lecomte P. Combination of ring-opening polymerization and “click chemistry”: Toward functionalization and grafting of poly (ε-caprolactone) // Macromolecules. – 2007. – Т. 40, № 4. – С. 796-803.
33. Rieger J., Van Butsele K., Lecomte P., Detrembleur C., Jérôme R., Jérôme C. Versatile functionalization and grafting of poly (ε-caprolactone) by Michael-type addition // Chemical communications. – 2005. № 2. – С. 274-276.
34. Vert M. Aliphatic polyesters: great degradable polymers that cannot do everything // Biomacromolecules. – 2005. – Т. 6, № 2. – С. 538-546.

35. Bott S., Hoffman D. Synthesis of aluminium and gallium fluoroalkoxide compounds and the low pressure metal-organic chemical vapor deposition of gallium oxide films // Journal of Materials Chemistry. – 1999. – T. 9, № 4. – C. 929-935.
36. Lazell M. R., O'Brien P., Otway D. J., Park J.-H. Deposition of Thin Films of Gallium Sulfide from a Novel Single-Source Precursor, Ga(S2CNMeHex)3, by Low-Pressure Metal−Organic Chemical Vapor Deposition // Chemistry of Materials. – 1999. – T. 11, № 12. – C. 3430-3432.
37. Peng X. X., Gao S., Zhang J. L. Gallium (III) complexes in cancer chemotherapy // European Journal of Inorganic Chemistry. – 2022. – T. 2022, № 6. – C. e202100953.
38. Bartholoma M. D., Louie A. S., Valliant J. F., Zubieta J. Technetium and gallium derived radiopharmaceuticals: comparing and contrasting the chemistry of two important radiometals for the molecular imaging era // Chemical reviews. – 2010. – T. 110, № 5. – C. 2903-2920.
39. Jiang W., Gorden J. D., Goldsmith C. R. A homogeneous gallium (III) compound selectively catalyzes the epoxidation of alkenes // Inorganic Chemistry. – 2012. – T. 51, № 5. – C. 2725-2727.
40. Goldsmith C. R. Aluminum and gallium complexes as homogeneous catalysts for reduction/oxidation reactions // Coordination Chemistry Reviews. – 2018. – T. 377. – C. 209-224.
41. Saleh M., Powell D. R., Wehmschulte R. J. Catalytic reduction of carbon dioxide using cationic organoaluminum and-gallium compounds // Organometallics. – 2017. – T. 36, № 24. – C. 4810-4815.
42. Michelet B., Tang S., Thiery G., Monot J., Li H., Guillot R., Bour C., Gandon V. Catalytic applications of [IPr· GaX 2][SbF 6] and related species // Organic Chemistry Frontiers. – 2016. – T. 3, № 12. – C. 1603-1613.
43. Li Z., Thiery G., Lichtenthaler M. R., Guillot R., Krossing I., Gandon V., Bour C. Catalytic Use of Low-Valent Cationic Gallium (I) Complexes as π-Acids // Advanced Synthesis & Catalysis. – 2018. – T. 360, № 3. – C. 544-549.
44. Bakewell C., White A. J. P., Long N. J., Williams C. K. 8-Quinolinolato Gallium Complexes: Iso-selective Initiators for rac-Lactide Polymerization // Inorganic Chemistry. – 2013. – T. 52, № 21. – C. 12561-12567.
45. Maudoux N., Roisnel T., Dorcet V., Carpentier J.-F., Sarazin Y. Chiral (1,2)-Diphenylethylene-Salen Complexes of Triel Metals: Coordination Patterns and Mechanistic Considerations in the Isoselective ROP of Lactide // Chemistry – A European Journal. – 2014. – T. 20, № 20. – C. 6131-6147.
46. Specklin D., Fliedel C., Hild F., Mameri S., Karmazin L., Bailly C., Dagorne S. Mononuclear salen-gallium complexes for iso-selective ring-opening polymerization (ROP) of rac-lactide // Dalton Transactions. – 2017. – T. 46, № 38. – C. 12824-12834.
47. Kremer A. B., Andrews R. J., Milner M. J., Zhang X. R., Ebrahimi T., Patrick B. O., Diaconescu P. L., Mehrkhodavandi P. A comparison of gallium and indium alkoxide complexes as catalysts for ring-opening polymerization of lactide // Inorganic chemistry. – 2017. – T. 56, № 3. – C. 1375-1385.
48. Aluthge D. C., Patrick B. O., Mehrkhodavandi P. A highly active and site selective indium catalyst for lactide polymerization // Chemical Communications. – 2013. – T. 49, № 39. – C. 4295-4297.
49. Hild F., Neehaul N., Bier F., Wirsum M., Gourlaouen C., Dagorne S. Synthesis and Structural Characterization of Various N,O,N-Chelated Aluminum and Gallium Complexes for the Efficient ROP of Cyclic Esters and Carbonates: How Do Aluminum and Gallium Derivatives Compare ? // Organometallics. – 2013. – T. 32, № 2. – C. 587-598.
50. Horeglad P., Szczepaniak G., Dranka M., Zachara J. The first facile stereoselectivity switch in the polymerization of rac-lactide—from heteroselective to isoselective dialkylgallium alkoxides with the help of N-heterocyclic carbenes // Chemical Communications. – 2012. – T. 48, № 8. – C. 1171-1173.
51. Mankaev B. N., Hasanova L. F., Churakov A. V., Egorov M. P., Karlov S. S. Gallium (III) Complexes Based on Aminobisphenolate Ligands: Extremely High Active ROP-Initiators from Well-Known and Easily Accessible Compounds // International Journal of Molecular Sciences. – 2022. – T. 23, № 24. – C. 15649.

52. Li X., Li M., Shou Q., Zhou L., Ge A., Pei D., Li C. Liquid Metal Initiator of Ring-Opening Polymerization: Self-Capsulation into Thermal/Photomoldable Powder for Multifunctional Composites // Advanced Materials. – 2020. – T. 32, № 43. – C. 2003553.
53. Allémann E., Gurny R., Doelker E. Drug-loaded nanoparticles: preparation methods and drug targeting issues // European journal of pharmaceutics and biopharmaceutics. – 1993. – T. 39, № 5. – C. 173-191.
54. Muthu M. S., Singh S. Targeted nanomedicines: effective treatment modalities for cancer, AIDS and brain disorders //. – 2009.
55. Elsabahy M., Wooley K. L. Design of polymeric nanoparticles for biomedical delivery applications // Chemical Society Reviews. – 2012. – T. 41, № 7. – C. 2545-2561.
56. Lammers T., Subr V., Ulbrich K., Hennink W. E., Storm G., Kiessling F. Polymeric nanomedicines for image-guided drug delivery and tumor-targeted combination therapy // Nano Today. – 2010. – T. 5, № 3. – C. 197-212.
57. Joiner J. B., Prasher A., Young I. C., Kim J., Shrivastava R., Maturavongsadit P., Benhabbour S. R. Effects of drug physicochemical properties on in-situ forming implant polymer degradation and drug release kinetics // Pharmaceutics. – 2022. – T. 14, № 6. – C. 1188.
58. Sur S., Rathore A., Dave V., Reddy K. R., Chouhan R. S., Sadhu V. Recent developments in functionalized polymer nanoparticles for efficient drug delivery system // Nano-Structures & Nano-Objects. – 2019. – T. 20. – C. 100397.
59. Dinarvand R., Sepehri N., Manoochehri S., Rouhani H., Atyabi F. Polylactide-co-glycolide nanoparticles for controlled delivery of anticancer agents // International journal of nanomedicine. – 2011. – C. 877-895.
60. Anton N., Benoit J.-P., Saulnier P. Design and production of nanoparticles formulated from nano-emulsion templates—a review // Journal of controlled release. – 2008. – T. 128, № 3. – C. 185-199.
61. Moinard-Checot D., Chevalier Y., Briançon S., Fessi H., Guinebretière S. Nanoparticles for drug delivery: review of the formulation and process difficulties illustrated by the emulsion-diffusion process // Journal of nanoscience and nanotechnology. – 2006. – T. 6, № 9-10. – C. 2664-2681.
62. Bala I., Hariharan S., Kumar M. R. PLGA nanoparticles in drug delivery: the state of the art // Critical Reviews™ in Therapeutic Drug Carrier Systems. – 2004. – T. 21, № 5.
63. Ibrahim H., Bindschaedler C., Doelker E., Buri P., Gurny R. Aqueous nanodispersions prepared by a salting-out process // International journal of pharmaceutics. – 1992. – T. 87, № 1-3. – C. 239-246.
64. Fessi H., Puisieux F., Devissaguet J. P., Ammoury N., Benita S. Nanocapsule formation by interfacial polymer deposition following solvent displacement // International Journal of Pharmaceutics. – 1989. – T. 55, № 1. – C. R1-R4.
65. Thioune O., Fessi H., Devissaguet J. P., Puisieux F. Preparation of pseudolatex by nanoprecipitation: Influence of the solvent nature on intrinsic viscosity and interaction constant // International Journal of Pharmaceutics. – 1997. – T. 146, № 2. – C. 233-238.
66. Jain R. A. The manufacturing techniques of various drug loaded biodegradable poly (lactide-co-glycolide)(PLGA) devices // Biomaterials. – 2000. – T. 21, № 23. – C. 2475-2490.
67. Cheng F.-Y., Wang S. P.-H., Su C.-H., Tsai T.-L., Wu P.-C., Shieh D.-B., Chen J.-H., Hsieh P. C.-H., Yeh C.-S. Stabilizer-free poly (lactide-co-glycolide) nanoparticles for multimodal biomedical probes // Biomaterials. – 2008. – T. 29, № 13. – C. 2104-2112.
68. Mu L., Feng S. A novel controlled release formulation for the anticancer drug paclitaxel (Taxol®): PLGA nanoparticles containing vitamin E TPGS // Journal of controlled release. – 2003. – T. 86, № 1. – C. 33-48.
69. Yang A., Yang L., Liu W., Li Z., Xu H., Yang X. Tumor necrosis factor alpha blocking peptide loaded PEG-PLGA nanoparticles: Preparation and in vitro evaluation // International journal of pharmaceutics. – 2007. – T. 331, № 1. – C. 123-132.
70. Chacon M., Molpeceres J., Berges L., Guzman M., Aberturas M. Stability and freeze-drying of cyclosporine loaded poly (D, L lactide–glycolide) carriers // European journal of pharmaceutical sciences. – 1999. – T. 8, № 2. – C. 99-107.

71. Mosqueira V. C. F., Legrand P., Gulik A., Bourdon O., Gref R., Labarre D., Barratt G. Relationship between complement activation, cellular uptake and surface physicochemical aspects of novel PEG-modified nanocapsules // Biomaterials. – 2001. – T. 22, № 22. – C. 2967-2979.
72. Danhier F., Lecouturier N., Vroman B., Jérôme C., Marchand-Brynaert J., Feron O., Préat V. Paclitaxel-loaded PEGylated PLGA-based nanoparticles: in vitro and in vivo evaluation // Journal of controlled release. – 2009. – T. 133, № 1. – C. 11-17.
73. Choi S.-W., Kim J.-H. Design of surface-modified poly (D, L-lactide-co-glycolide) nanoparticles for targeted drug delivery to bone // Journal of Controlled Release. – 2007. – T. 122, № 1. – C. 24-30.
74. Guterres S. S., Fessi H., Barratt G., Devissaguet J. P., Puisieux F. Poly (DL-lactide) nanocapsules containing diclofenac: I. Formulation and stability study // International Journal of Pharmaceutics. – 1995. – T. 113, № 1. – C. 57-63.
75. Govender T., Stolnik S., Garnett M. C., Illum L., Davis S. S. PLGA nanoparticles prepared by nanoprecipitation: drug loading and release studies of a water soluble drug // Journal of controlled release. – 1999. – T. 57, № 2. – C. 171-185.
76. Sarazin Y., Howard R. H., Hughes D. L., Humphrey S. M., Bochmann M. Titanium, zinc and alkaline-earth metal complexes supported by bulky O, N, N, O-multidentate ligands: syntheses, characterisation and activity in cyclic ester polymerisation // Dalton Transactions. – 2006. № 2. – C. 340-350.
77. Bouyahyi M., Ajellal N., Kirillov E., Thomas C. M., Carpentier J.-F. Exploring Electronic versus Steric Effects in Stereoselective Ring-Opening Polymerization of Lactide and β-Butyrolactone with Amino-alkoxy-bis(phenolate)–Yttrium Complexes // Chemistry – A European Journal. – 2011. – T. 17, № 6. – C. 1872-1883.
78. Chapurina Y., Klitzke J., Casagrande Jr O. d. L., Awada M., Dorcet V., Kirillov E., Carpentier J.-F. Scandium versus yttrium{amino-alkoxy-bis(phenolate)} complexes for the stereoselective ring-opening polymerization of racemic lactide and β-butyrolactone // Dalton Transactions. – 2014. – T. 43, № 38. – C. 14322-14333.
79. Li X., Jia Z., Pan X., Wu J. Isoselective Ring-Opening Polymerization of rac-Lactide Catalyzed by Sodium/potassium Tetradentate Aminobisphenolate Ion-paired Complexes // Chemistry – An Asian Journal. – 2019. – T. 14, № 5. – C. 662-669.
80. Amgoune A., Thomas C. M., Roisnel T., Carpentier J.-F. Ring-Opening Polymerization of Lactide with Group 3 Metal Complexes Supported by Dianionic Alkoxy-Amino-Bisphenolate Ligands: Combining High Activity, Productivity, and Selectivity // Chemistry – A European Journal. – 2006. – T. 12, № 1. – C. 169-179.
81. Burke W. J., Bishop J. L., Glennie E. L. M., Bauer W. N., Jr. A New Aminoalkylation Reaction. Condensation of Phenols with Dihydro-1,3-aroxazines1 // The Journal of Organic Chemistry. – 1965. – T. 30, № 10. – C. 3423-3427.
82. Kim H.-D., Ishida H. A Study on Hydrogen-Bonded Network Structure of Polybenzoxazines // The Journal of Physical Chemistry A. – 2002. – T. 106, № 14. – C. 3271-3280.
83. Goward G. R., Sebastiani D., Schnell I., Spiess H. W., Kim H.-D., Ishida H. Benzoxazine oligomers: Evidence for a helical structure from solid-state NMR spectroscopy and DFT-based dynamics and chemical shift calculations // Journal of the American Chemical Society. – 2003. – T. 125, № 19. – C. 5792-5800.
84. Kim H.-D., Ishida H. A study on hydrogen bonding in controlled-structure benzoxazine model oligomers // Macromolecular Symposia. – 2003. – T. 195, № 1. – C. 123-140.
85. Chirachanchai S., Laobuthee A., Phongtamrug S. Self termination of ring opening reaction of p-substituted phenol-based benzoxazines: An obstructive effect via intramolecular hydrogen bond // Journal of Heterocyclic Chemistry. – 2009. – T. 46, № 4. – C. 714-721.
86. Bai Y., Yang P., Wang T., Gu Y. Hydrogen bonds in the blends of polybenzoxazines and N, N′-(pyridine-2, 6-diyl) diacetamide: Inter-or intra-molecular hydrogen bonds? // Journal of Molecular Structure. – 2017. – T. 1147. – C. 26-32.

87. Emig N., Nguyen H., Krautscheid H., Réau R., Cazaux J.-B., Bertrand G. Neutral and Cationic Tetracoordinated Aluminum Complexes Featuring Tridentate Nitrogen Donors: Synthesis, Structure, and Catalytic Activity for the Ring-Opening Polymerization of Propylene Oxide and (d,l)-Lactide // Organometallics. – 1998. – T. 17, № 16. – C. 3599-3608.
88. Kuchuk E. A., Mankaev B. N., Serova V. A., Zaitsev K. V., Churakov A. V., Oprunenko Y. F., Zaitseva G. S., Karlov S. S. New dialkylenetriamine zinc complexes as highly efficient ROP catalysts // Mendeleev Communications. – 2020. – T. 30, № 5. – C. 596-598.
89. Amudha P., Kandaswamy M., Govindasamy L., Velmurugan D. Synthesis and Characterization of New Symmetrical Binucleating Ligands and Their μ-Phenoxo-Bridged Bicopper(II) Complexes: Structural, Electrochemical, and Magnetic Studies // Inorganic Chemistry. – 1998. – T. 37, № 18. – C. 4486-4492.
90. Aneetha H., Panneerselvam K., Liao T.-F., Lu T.-H., Chung C.-S. Syntheses, structures, spectra and redox properties of alkoxo- and phenoxo-bridged diiron(III) complexes // Journal of the Chemical Society, Dalton Transactions. – 1999.10.1039/A902068C № 16. – C. 2689-2694.
91. Bakewell C., White A. J., Long N. J., Williams C. K. 8-Quinolinolato gallium complexes: iso-selective initiators for rac-lactide polymerization // Inorganic Chemistry. – 2013. – T. 52, № 21. – C. 12561-12567.
92. Hao J., Cheng Y., Ranatunga R. U., Senevirathne S., Biewer M. C., Nielsen S. O., Wang Q., Stefan M. C. A combined experimental and computational study of the substituent effect on micellar behavior of γ-substituted thermoresponsive amphiphilic poly (ε-caprolactone) s // Macromolecules. – 2013. – T. 46, № 12. – C. 4829-4838.
93. Glushko V., Thaler M. S. R., Karp C. D. Pyrene fluorescence fine structure as a polarity probe of hydrophobic regions: Behavior in model solvents // Archives of Biochemistry and Biophysics. – 1981. – T. 210, № 1. – C. 33-42.
94. Krause L., Herbst-Irmer R., Sheldrick G. M., D S. Comparison of silver and molybdenum microfocus X-ray sources for single-crystal structure determination // Journal of Applied Crystallography. – 2015. – T. 48, № 1. – C. 3-10.
95. Sheldrick G. M. SHELXT–Integrated space-group and crystal-structure determination // Acta Crystallographica Section A: Foundations and Advances. – 2015. – T. 71, № 1. – C. 3-8.
96. Sheldrick G. M. Crystal structure refinement with SHELXL // Acta Crystallographica Section C: Structural Chemistry. – 2015. – T. 71, № 1. – C. 3-8.