

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

C07D 409/14 (2024.01); C09K 9/02 (2024.01); G01N 33/22 (2024.01)

(21)(22) Заявка: 2023133819, 19.12.2023

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
19.12.2023Дата регистрации:
05.11.2024

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 19.12.2023

(45) Опубликовано: 05.11.2024 Бюл. № 31

Адрес для переписки:

620002, г. Екатеринбург, ул. Мира, 19, УрФУ,
Центр интеллектуальной собственности,
Маркс Т.В.

(72) Автор(ы):

Криночкин Алексей Петрович (RU),
Копчук Дмитрий Сергеевич (RU),
Ковалев Игорь Сергеевич (RU),
Тания Ольга Сергеевна (RU),
Платонов Вадим Александрович (RU),
Зырянов Григорий Васильевич (RU),
Старновская Екатерина Сергеевна (RU),
Валиева Мария Игоревна (RU),
Чупахин Олег Николаевич (RU),
Хасанов Альберт Фаридович (RU),
Глебов Никита Сергеевич (RU)

(73) Патентообладатель(и):

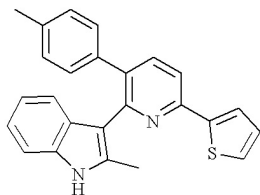
Федеральное государственное автономное
образовательное учреждение высшего
образования "Уральский федеральный
университет имени первого Президента
России Б.Н. Ельцина" (RU)(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: M.I. SAVCHUK et al. Rapid metal
free construction of 3-positioned 2-pyridyl
substituent in indoles, MENDELEEV
COMMUN., 2020, 30, pp. 712-713. RU 2756790
C1, 05.10.2021. RU 2616617 C1, 18.04.2017. RU
2723243 C1, 09.06.2020. RU 2786741 C1,
26.12.2022.(54) ПРИМЕНЕНИЕ 2-МЕТИЛ-3-(6-(ТИОФЕН-2-ИЛ)-3-(4-ТОЛИЛ)ПИРИДИН-2-ИЛ)-1Н-ИНДОЛА
В КАЧЕСТВЕ ЛЮМИНЕСЦЕНТНОГО ХИМИЧЕСКОГО СЕНСОРА ДЛЯ ОБНАРУЖЕНИЯ 2,4,6-
ТРИНИТРОФЕНОЛА

(57) Реферат:

Изобретение относится к применению 2-метил-3-(6-(тиофен-2-ил)-3-(4-толил)пиридин-2-ил)-1Н-индола указанной ниже формулы в качестве мономолекулярного оптического сенсора для обнаружения 2,4,6-тринитрофенола. Предлагаемое изобретение может найти применение в сенсорных материалах и в составе флуоресцентных детекторов взрывчатых веществ. 2-Метил-3-(6-(тиофен-2-ил)-3-(4-толил)пиридин-

2-ил)-1Н-индол способен снижать интенсивность собственной флуоресцентной эмиссии, вызванной фотовозбуждением, при контакте с 2,4,6-тринитрофенолом, что позволяет использовать его в качестве мономолекулярного оптического сенсора для обнаружения 2,4,6-тринитрофенола.

4 ил., 1 табл.



R U 2 8 2 9 7 3 3 C 1

R U 2 8 2 9 7 3 3 C 1



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(52) CPC

C07D 409/14 (2024.01); C09K 9/02 (2024.01); G01N 33/22 (2024.01)

(21)(22) Application: 2023133819, 19.12.2023

(24) Effective date for property rights:
19.12.2023Registration date:
05.11.2024

Priority:

(22) Date of filing: 19.12.2023

(45) Date of publication: 05.11.2024 Bull. № 31

Mail address:

620002, g. Ekaterinburg, ul. Mira, 19, UrFU, Tsentr
intelektualnoj sobstvennosti, Marks T.V.

(72) Inventor(s):

Krinochkin Aleksei Petrovich (RU),
Kopchuk Dmitrii Sergeevich (RU),
Kovalev Igor Sergeevich (RU),
Taniia Olga Sergeevna (RU),
Platonov Vadim Aleksandrovich (RU),
Zyrianov Grigorii Vasilevich (RU),
Starnovskaia Ekaterina Sergeevna (RU),
Valieva Mariia Igorevna (RU),
Chupakhin Oleg Nikolaevich (RU),
Khasanov Albert Faridovich (RU),
Glebov Nikita Sergeevich (RU)

(73) Proprietor(s):

Federal State Autonomous Educational
Institution of Higher Education Ural Federal
University named after the first President of
Russia B.N.Yeltsin (RU)

(54) USE OF 2-METHYL-3-(6-(THIOPHEN-2-YL)-3-(4-TOLYL)PYRIDIN-2-YL)-1H-INDOLE AS LUMINESCENT
CHEMICAL SENSOR FOR DETECTING 2,4,6-TRINITROPHENOL

(57) Abstract:

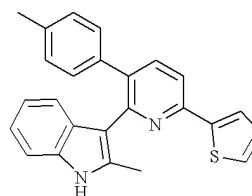
FIELD: spectroscopy.

SUBSTANCE: invention relates to use of 2-methyl-3-(6-(thiophen-2-yl)-3-(4-tolyl)pyridin-2-yl)-1H-indole of the following formula as a monomolecular optical sensor for detecting 2,4,6-trinitrophenol.

EFFECT: present invention can be used in sensor materials and in fluorescent detectors of explosives; 2-methyl-3-(6-(thiophen-2-yl)-3-(4-tolyl)pyridin-2-yl)-1H-indole is able to reduce the intensity of intrinsic fluorescent emission caused by photoexcitation upon

contact with 2,4,6-trinitrophenol, which enables to use it as a monomolecular optical sensor for detecting 2,4,6-trinitrophenol.

1 cl, 4 dwg, 1 tbl



Область техники, к которой относится изобретение

Изобретение относится к области люминесцентных соединений с гетероциклическим 2-метил-3-(6-(тиофен-2-ил)-3-(4-толил)пиридин-2-ил)-1Н-индольным ядром.

Предлагаемый флуоресцентный химический сенсор - 2-метил-3-(6-(тиофен-2-ил)-3-(4-толил)пиридин-2-ил)-1Н-индол 1 (Фиг. 1) является чувствительным "turn-off" химическим сенсором на 2,4,6-тринитрофенол (пикриновую кислоту, ПК) и может найти применение в качестве рабочего тела сенсорных материалов и в составе флуоресцентных детекторов ВВ в армии, на флоте и в силовых структурах.

Уровень техники

В последние несколько десятилетий террористические угрозы стали актуальной проблемой во всем мире, и эти угрозы в основном связаны с применением боевых отравляющих веществ или взрывных устройств против гражданского транспорта и/или объектов гражданской инфраструктуры. Поэтому подходы к дистанционному обнаружению боевых отравляющих веществ и взрывчатых веществ пользуются большим спросом. Что касается последнего, то использование служебных собак считается наиболее эффективным и применимым инструментом обнаружения взрывчатых веществ [Lazarowski, L.; Waggoner, L.P.; Krichbaum, S.; Singletary, M.; Haney, P.; Rogers, B.; Angle, C. Selecting Dogs for Explosives Detection: Behavioral Characteristics. *Front. Vet. Sci.* 2020, 7, 597]. Однако использование собак для этой цели имеет ряд недостатков. Прежде всего, собаки не могут работать самостоятельно, а действуют только в паре с кинологом, который несет полную ответственность за правильную оценку поведения собаки во время поиска взрывчатых веществ. Во-вторых, с собаками нельзя работать так же интенсивно, как с устройством (не более получаса). В-третьих, собаки также уязвимы к отвлечению внешними факторами, такими как новое окружение, яркий свет и громкий шум, усталость и даже манящие запахи, оставленные представителями собак противоположного пола. Поэтому ведутся исследования по использованию других млекопитающих/грызунов, таких как свиньи [Sigler, N.M. The Theoretical Application and Comparison of the Olfactory Sensory Organs in Swine vs. Canines for Accelerant and Explosives Detection. Honors Theses 390. 2016] или крысы [Webb, E.K.; Saccardo, C.C.; Poling, A.; Cox, C.; Fast, C.D. Rapidly training African giant pouched rats (*Cricetomys ansorgei*) with multiple targets for scent detection. *Behav. Process.* 2020, 174, 104085; Corcelli, A.; Lobasso, S.; Lopalco, P.; Dibattista, M.; Araneda, R.; Peterlin, Z.; Firestein, S. Detection of explosives by olfactory sensory neurons. *J. Hazard. Mater.* 2010, 175, 1096 1100]. Некоторые другие исследования связаны с изучением насекомых/биороботов на основе насекомых для обнаружения взрывчатых веществ [Trained Wasps May Be Used to Detect Bombs, Bugs, Bodies and More. *Science Daily*, 21 October 2005; Detecting Explosives with Honeybees: Experts Develop Method to Train Air Force of Bomb-Sniffing Bees. *Science Daily*, 29 November 2006; Hall, M. Scientists recruit wasps for war on terror. *USA Today*, 26 December 2005; Saha, D.; Mehta, D.; Altan, E.; Chandak, R.; Traner, M.; Lo, R.; Gupta, P.; Singamaneni, S.; Chakrabartty, S.; Raman, B. Explosive sensing with insect-based biorobots. *Biosens. Bioelectron.* X2020, 6, 100050].

Другие подходы к обнаружению взрывчатых веществ включают использование физических методов, таких как масс-спектрометрия [Yinon, J. Chapter 2-Detection of Explosives by Mass Spectrometry. In *Counterterrorist Detection Techniques of Explosives*; Springer: Berlin/Heidelberg, Germany, 2007, 41 59], спектрометрия дифференциальной подвижности [Eiceman, G. A.; Schmidt, H.; Cagan, A.A. Chapter 3-Explosives Detection Using Differential Mobility Spectrometry. In *Counterterrorist Detection Techniques of Explosives*; Springer: Berlin/Heidelberg, Germany, 2007; 61-90], электрохимические методы [Wang, J. Chapter 4-Electrochemical Sensing of Explosives. In *Counterterrorist Detection Techniques of*

Explosives; Springer: Berlin/Heidelberg, Germany, 2007; pp. 91-107], микрокантилеверные устройства [Senesac, L.; Thundat, T. Chapter 5-Explosive Vapor Detection Using Micro cantilever Sensors. In Counterterrorist Detection Techniques of Explosives; Springer: Berlin/Heidelberg, Germany, 2007; pp. 109-130], нейтронные методы [Lanza, R.C. Chapter 6- Neutron Techniques for Detection of Explosives. In Counterterrorist Detection Techniques of Explosives; Springer: Berlin/Heidelberg, Germany, 2007; pp. 131-155], методы ядерного квадрупольного резонанса [Miller, J.B. Chapter 7-Nuclear Quadrupole Resonance Detection of Explosives. In Counterterrorist Detection Techniques of Explosives; Springer: Berlin/Heidelberg, Germany, 2007; pp. 157-198], рентгеновские дифракционные методы [Harding, G.; Harding, A. Chapter 8-X-ray Diffraction Imaging for Explosives Detection. In Counterterrorist Detection Techniques of Explosives; Springer: Berlin/Heidelberg, Germany, 2007; pp. 199-235], миллиметровые [Sheen, D.M.; McMakin, D.L.; Hall, T.E. Chapter 9- Detection of Explosives by Millimeter-wave Imaging, in Counterterrorist Detection Techniques of Explosives; Springer: Berlin/Heidelberg, Germany, 2007; pp. 199-235] или терагерцовые методы визуализации [Federici, J.F.; Gary, D.; Barat, R.; Michalopoulos, Z.-H. Chapter 11- Detection of Explosives by Terahertz Imaging. In Counterterrorist Detection Techniques of Explosives; Springer: Berlin/Heidelberg, Germany, 2007; pp. 323-366] и, наконец, лазерные методы обнаружения [Munson, C.A.; Gottfried, J.L.; De Lucia, F.C.; McNesby, K.L.; Miziolek, A.W. Chapter 10-Laser-based Detection Methods of Explosives, in Counterterrorist Detection Techniques of Explosives; Springer: Berlin/Heidelberg, Germany, 2007; pp. 279-321]. Основными недостатками этих методов являются отсутствие портативности, необходимость специальных алгоритмов перевода сенсорного отклика в считываемый сигнал, заметная временная задержка, высокая стоимость оборудования и, в большинстве случаев требуется эксплуатация высококвалифицированным персоналом. В этом отношении использование колориметрических [Adegoke, O.; Nidaid, N. Colorimetric optical nanosensors for trace explosive detection using metal nanoparticles: Advances, pitfalls, and future perspective. *Emerg. Top. Life Sci.* 2021, 5, 367-379; Almog, J.; Zitrin, S. Chapter 4- Colorimetric Detection of Explosives. In *Aspects of Explosives Detection*; Springer: Berlin/Heidelberg, Germany, 2009; pp. 41-58] или флуоресцентных методов [Sun, X.; Wang, Y.; Lei, Y. Fluorescence based explosive detection: From mechanisms to sensory materials. *Chem. Soc. Rev.* 2015, 44, 8019-8061] представляется более удобным из-за их дешевизны, простоты эксплуатации, быстрого времени отклика и видимой невооруженным глазом сенсорной реакции. Что касается флуоресцентных методов, в литературе уже сообщалось о большом разнообразии флуоресцентных материалов, таких как низкомолекулярные флуорофоры, флуорофоры/материалы с агрегационной эмиссией и супрамолекулярные системы [Sun, X.; Wang, Y.; Lei, Y. Fluorescence based explosive detection: From mechanisms to sensory materials. *Chem. Soc. Rev.* 2015, 44, 8019-8061]. Такие материалы привлекают внимание благодаря простоте получения, возможностям тонкой настройки свойств и отличным сенсорным характеристикам, а также их способности распознавать взрывчатые вещества с помощью различных механизмов обнаружения и их комбинаций.

В литературе представлено большое разнообразие в используемых хемосенсорах для детектирования нитроароматических взрывчатых веществ, среди которых можно выделить флуорофоры азатетрагетероциклического ряда [E.V. Verbitskiy, G.L. Rusinov, O.N. Chupakhin, V.N. Charushin. *Dyes and Pigments*, 2020, 180, 108414], демонстрирующие ряд преимуществ по отношению к полициклическим углеводородным каркасам (модифицируемость химической структуры, простота изготовления, наличие термо-, хемо-, фотостойчивости и пр.).

Тем не менее, свойства и аспекты прикладного применения производных 3-пиридин-

2-ил-1Н-индола исследованы к настоящему времени в недостаточной степени. В частности, остается нераскрытым потенциал их использования в качестве хемосенсоров на нитроароматические взрывчатые вещества (нитро-ВВ). Так как нами не было найдено в научной литературе подобия разработанного нами химического сенсора с наиболее совпадающими признаками, нами предлагается новый гетероциклический сенсор на ПК -2-метил-3-(6-(тиофен-2-ил)-3-(4-толил)пиридин-2-ил)-1Н-индол 1 (Фиг. 1).

Сущность изобретения

Сущность изобретения составляет растворимый в органических растворителях флуорофор 2-метил-3-(6-(тиофен-2-ил)-3-(4-толил)пиридин-2-ил)-1Н-индол 1, способный снижать интенсивность собственной флуоресцентной эмиссии, вызванной фотовозбуждением, при контакте с 2,4,6-тринитрофенолом (пикриновой кислотой, ПК), что делает его "turn-off" хемосенсором на присутствие 2,4,6-тринитрофенола.

Представляемое изобретение демонстрирует тушение флуоресценции при обнаружении ПК в растворах с константой $K_{SV} = 4.43 \times 10^3 \text{ M}^{-1}$, а также пригодно для качественной оценки присутствия ПК с пределом обнаружения 2945 ppm.

Сведения, подтверждающие возможность осуществления изобретения

Описание способа получения сенсора 1

Для подтверждения возможности осуществления изобретения приводится синтез сенсора 1. Схематически синтез представлен на Фиг. 1.

В круглодонную колбу объемом 100 мл последовательно добавили 2-метил-3-(3-(тиофен-2-ил)-6-(4-толил)-1,2,4-триазин-5-ил)-1Н-индол 2 (270 мг, 0.70 ммоль), 2,5-норборнадиен 3 (0.57 мл, 5.65 ммоль) и 20 мл 1,2-дихлорбензола. Полученную смесь перемешивали при 215°C в атмосфере аргона в течение 24 часов. 1,2-Дихлорбензол отогнали при пониженном давлении. Полученный твердый остаток подвергли колоночной хроматографии с использованием смеси этилацетата и хлороформа в соотношении 1:3 в качестве элюента. Для сенсора 1 значение $R_f = 0.4$.

2-Метил-3-(6-(тиофен-2-ил)-3-(4-толил)пиридин-2-ил)-1Н-индол 1. Выход 85% (227 мг, 0.60 ммоль). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6 , δ , м.д.): 1.95 (с, 3H), 2.28 (с, 3H), 6.84 (т, $^3J=8.0$ Гц, 1H), 7.08-7.17 (м, 4H), 7.25 (д, $^3J=8.0$ Гц, 1H), 7.31-7.39 (м, 2H), 7.47 (д, $^3J=4.0$ Гц, 1H), 7.52-7.57 (м, 1H), 7.71-7.83 (м, 4H).

^{13}C ЯМР (100 МГц, DMSO-d_6 , δ , м.д.): 12.83, 21.12, 152.53, 150.63, 145.44, 138.83, 137.44, 136.38, 135.50, 135.08, 133.84, 128.96, 128.68, 128.59, 127.90, 127.35, 124.27, 121.26, 120.06, 119.92, 116.26, 113.26, 109.97.

Соединение представляет собой желтый кристаллический порошок, растворимый в хлороформе, толуоле, этаноле, ацетонитриле и тетрагидрофуране (ТГФ); не растворимый в воде.

Подтверждение флуоресцентных свойств соединения 1

Исследованы спектрально-абсорбционные и спектрально-люминесцентные свойства соединения 1 в растворе ТГФ при 296 К. Электронные спектры поглощения были зарегистрированы с использованием стандартной программы Shimadzu Scan на двулучевом спектрофотометре UV-2600 ("Shimadzu", Япония) в диапазоне 200-600 нм с точностью установки длины волны $\pm 0,1$ нм. Сенсор характеризуется высокой поглощательной способностью: наибольшее поглощение с молярным коэффициентом экстинкции $22100 \text{ M}^{-1} \times \text{см}^{-1}$ наблюдалось при $\lambda_{\text{abs}}^{\text{max}} = 292$ нм (Фиг. 2, Табл. 1). Спектры излучения измеряли на спектрофлуориметре Horiba FluoroMax-4, в качестве импульсного источника возбуждения которого использовалась ксеноновая лампа, с точностью

установки длины волны ± 0.5 нм. Установлено, что максимум флуоресценции соединения 1 при возбуждении излучением с длиной волны 292 нм, находится при 446 нм (Фиг. 2, Табл.1).

Таблица 1. Фотофизические свойства соединения 1 в ТГФ при 296 К.

Поглощение, λ_{max} , нм	Молярный коэффициент экстинкции, ϵ_M , $M^{-1} \text{ cm}^{-1}$	Эмиссия, λ_{max} , нм	Стоксов сдвиг, нм
292	22100	446	154

Флуориметрическое титрование сенсора 1 пикриновой кислотой (ПК) в среде ТГФ. Флуориметрическое титрование соединения 1 провели с использованием кварцевых кювет объемом 3 мл с длиной оптического пути 1 см на спектрофлуориметре Horiba Fluoromax-4 при возбуждении на длине волны $\lambda_{\text{возб}}=292$ нм, а измерение интенсивности флуоресценции провели на длине волны $\lambda_{\text{эм}}=446$ нм. Концентрация раствора соединения 1 составляла 1×10^{-5} М. Базовая концентрация ПК составляла 2×10^{-3} М в растворе ТГФ. Объем аликвоты ПК составлял 10 мкл, концентрация ПК в аликвоте составляла 2×10^{-3} М.

Флуориметрическое титрование провели при последовательном добавлении аликвоты ПК к раствору соединения 1, с последующим фотовозбуждением при $\lambda_{\text{возб}}$ и фиксацией интенсивности флуоресценции при $\lambda_{\text{эм}}$. Количество добавленных аликвот составило 9 единиц.

Подтверждение сенсорных свойств соединения 1 и порога обнаружения пикриновой кислоты (ПК) путем флуориметрического титрования соединения 1 в среде ТГФ

Для оценки и сравнения эффективности тушения сенсоров и проб обычно используют математическую модель Штерна-Фольмера. Если имеет место статический механизм тушения, константа тушения (константа Штерна-Фольмера), K_{SV} , должна увеличиваться линейно с концентрацией тушителя, как описано уравнением Штерна-Фольмера (уравнение 1):

$$\frac{I_0}{I} = 1 + K_{SV} \cdot [Q] \quad (1)$$

где I_0 и I - интенсивность флуоресценции до и после добавления нитроароматического соединения (тушителя); $[Q]$ концентрация тушителя, моль/л (М); K_{SV} - значение константы тушения (константы Штерна-Фольмера), M^{-1} .

Согласно уравнению 1, график зависимости I_0/I от $[Q]$ или так называемый график Штерна-Фольмера должен представлять собой прямую линию с наклоном, равным K_{SV} .

Сенсорные свойства соединения 1 по отношению к ПК были количественно оценены с использованием модели тушения Штерна-Фольмера (Фиг. 3 и 4) на основании данных флуориметрического титрования. Оценка эффективности использования соединения 1 в качестве сенсора для определения нитроароматических взрывчатых веществ основана на оценке значения константы тушения флуоресценции Штерна-Фольмера (K_{SV}).

Величина K_{SV} для соединения 1 при использовании ПК составила $4.43 \times 10^3 M^{-1}$ при линейности $R^2=0.98$ (Фиг. 3)

Предел обнаружения соединения 1 был вычислен на основании данных флуориметрического титрования (см п. 4.3) по описанной методике [A. Shrivastava, V. Gupta, Methods for the determination of limit of detection and limit of quantitation of the analytical methods, Chronicles Young Sci. 2021, 2, 21. <https://doi.org/10.4103/2229-5186.79345>], согласно которой были построены графические зависимости между интенсивностью флуоресценции соединения 1 и концентрации нитро-ВВ для получения линейного уравнения регрессии. Предел обнаружения рассчитывался по уравнению 2:

$$LOD = \frac{3 \times \sigma}{k}, \quad (2)$$

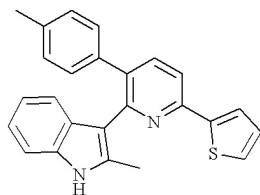
где LOD - предел обнаружения нитро-ВВ, М; σ - стандартное отклонение интенсивности флуорофора в отсутствие аналита, полученное с помощью функции «СТОИНЫХ» в MS Excel; k коэффициент уравнения кривой регрессии. Расчет значений LOD при титровании соединения 1 нитро-ВВ:

$$LOD (ПК) = 3 \cdot 5989.72 / 1397227496 = 1,29 \cdot 10^{-5} \text{ М} = 2945 \text{ ppm}$$

Вычисленный порог обнаружения пикриновой кислоты (ПК) является низким для данного класса соединений. Полученные результаты свидетельствуют о том, что соединение 1 может использоваться в качестве сенсора на ПК.

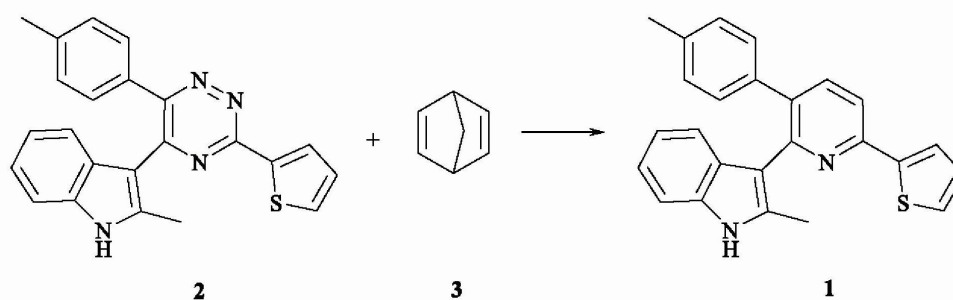
(57) Формула изобретения

Применение 2-метил-3-(6-(тиофен-2-ил)-3-(4-толил)пиридин-2-ил)-1*H*-индола

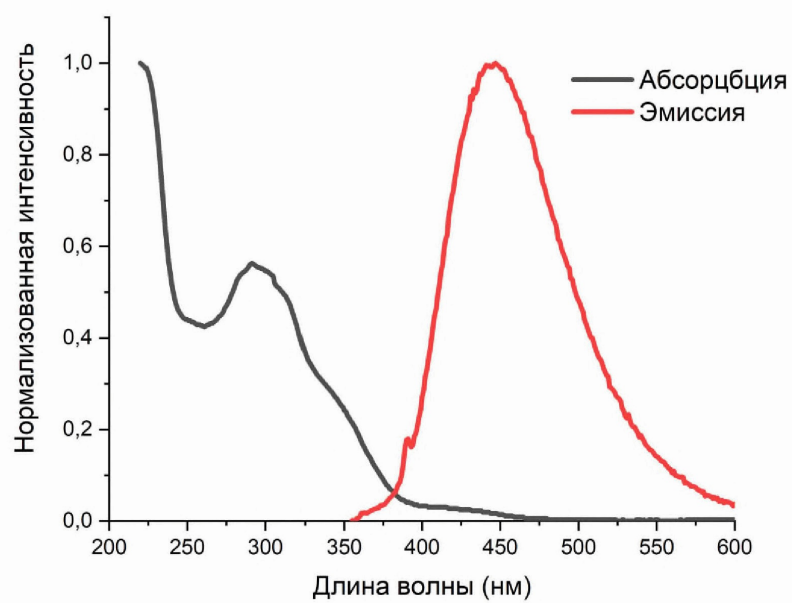


в качестве мономолекулярного оптического сенсора для обнаружения 2,4,6-тринитрофенола.

1

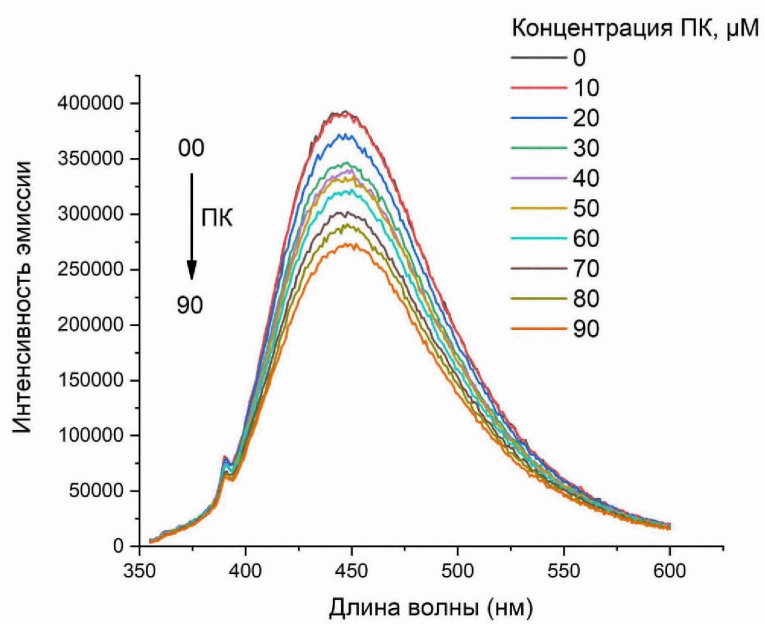


Фиг. 1

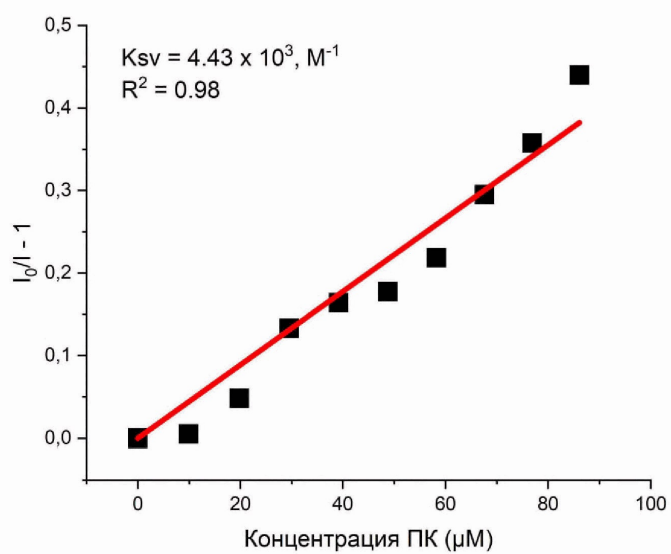


Фиг. 2

2



Фиг. 3



Фиг. 4