

УДК 547.814+539.261

ЗАМЕНА ГЕТАРЕНОВОЙ ЧАСТИ МОЛЕКУЛЫ ПРИ СИНТЕЗЕ ИНДОЛИНОВОГО СПИРОПИРАНА С КАТИОННЫМ ФРАГМЕНТОМ

© 2020 г. А. Д. Пугачев^{1,*}, М. Б. Лукьянова¹, Б. С. Лукьянов¹, И. В. Ожогин¹,
А. С. Козленко¹, В. В. Ткачев^{2,3}, П. Б. Чепурной¹, Г. В. Шилов²,
академик РАН В. И. Минкин¹, академик РАН С. М. Алдошин²

Поступило 11.03.2020 г.

После доработки 26.05.2020 г.

Принято к публикации 19.07.2020 г.

В работе описывается получение нового солевого спиропирана индолинового ряда, содержащего в качестве заместителя в положении 8' 2Н-хроменовой части молекулы винил-3Н-индолиевый фрагмент и атом хлора в бензольном ядре индолинового фрагмента. Структура продукта реакции исследована с помощью ИК-, ¹Н и ¹³С ЯМР-спектроскопии. Данные рентгеноструктурного анализа позволили установить, что в результате реакции происходит частичный обмен индолинового гетаренового фрагмента с образованием описанного нами ранее солевого спиропирана, не содержащего атома хлора в индолиновой части молекулы.

Ключевые слова: спиропираны, гетероциклы, ЯМР-спектроскопия, рентгеноструктурный анализ, монокристалл, органический синтез, однореакторный синтез, индолин, 2Н-хромен

DOI: 10.31857/S2686953520040081

Спиропираны являются одним из наиболее изученных классов органических фотохромных соединений [1]. Благодаря возможности контролировать характеристики молекулы стало возможным широкое использование этого класса соединений в разных областях науки и техники [2–4].

Спироциклические соединения в солевой форме представляют некоторый интерес в области фармацевтики [5]. Также считается, что благодаря наличию объемного противоиона в кристаллической решетке солевые спиропираны могут демонстрировать фотохромное поведение в твердой фазе. Замена обычных анионов на содержащие *d*-металлы комплексные, например, хром(III)-оксалаты [6] или железо(III)-тиооксалаты [7], позволяет использовать такие соединения в качестве молекулярных фотомагнетиков [6, 7]. Солевые структуры, подобные изучаемым в

данной работе соединениям, характеризуются отличным от нуля поглощением и фотолюминесценцией в ближнем ИК диапазоне [8].

Ранее нами был описан однореакторный синтез 1,3,3,6'-тетраметил-5-хлор-8'[(Е)-2-(1'',3'',3''-триметил-5''-хлор-3Н-индолий-2''-ил)винил]-спиро[индолин-2,2'-2Н-хромен] перхлората **3** по схеме 1 [9].

Неудавшаяся ранее в работе [9] попытка получения спиропирана **3** из 1,3,3,6'-тетраметил-5-хлор-спиро[индолин-2,2'-2Н-хромена] **4** (Схема 2), вероятно, связана с тем, что формильная группа спиропирана в нем имеет меньшую реакционную способность, чем в 2-гидрокси-3-формил-5-метилбензальдегиде **2**, с одной стороны, а атом хлора в бензольном цикле перхлората 1,2,3,3-тетраметил-5-хлор-3Н-индолия **1** отрицательно влияет на реакционную способность метильной группы в положении 2, с другой стороны.

В связи с этим для получения нового солевого спиропирана, содержащего лишь один атом хлора (в индолиновом фрагменте), была применена двухстадийная методика с использованием солей 1,2,3,3-тетраметил-3Н-индолия **1** и **5** разного строения (схема 3).

Продукты реакции были исследованы методами ИК-, ¹Н и ¹³С ЯМР-спектроскопии.

В ИК спектре соединения **4**, помимо сигналов связей С=C (1608 см⁻¹), С_{ar}-N (1291, 1258 см⁻¹),

¹ Научно-исследовательский институт физической и органической химии Южного федерального университета, Ростов-на-Дону, Россия

² Институт проблем химической физики Российской академии наук, Черноголовка Московской обл., Россия

³ Институт физиологически активных веществ Российской академии наук, Черноголовка Московской обл., Россия

*E-mail: artem_d_pugachev@mail.ru

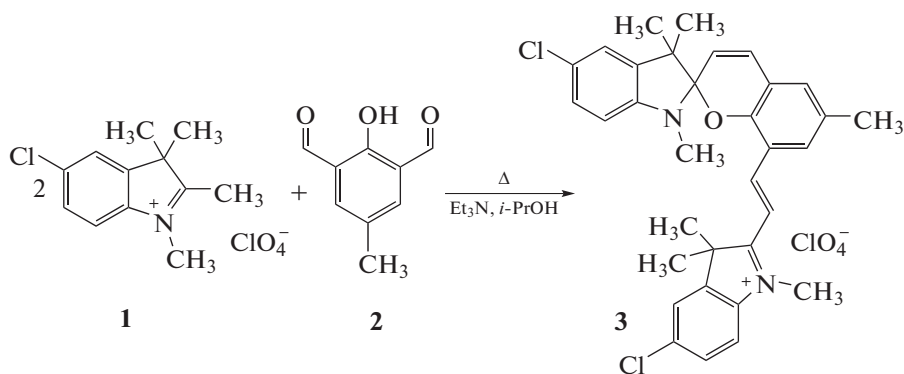


Схема 1.

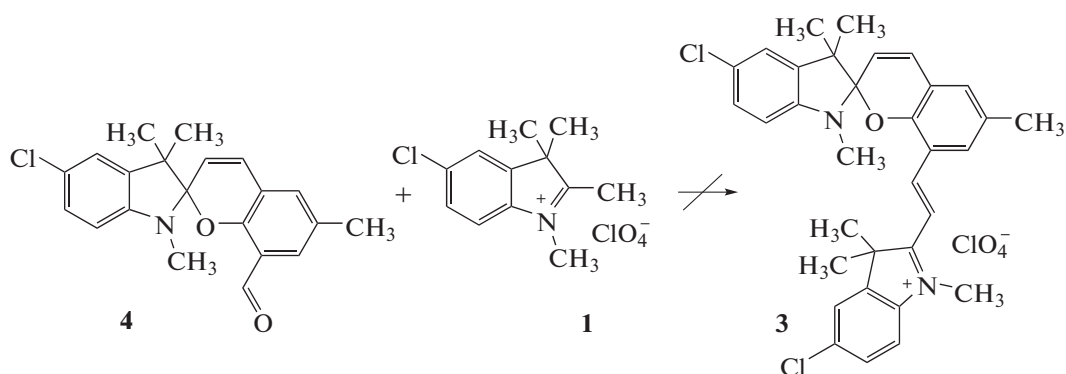


Схема 2.

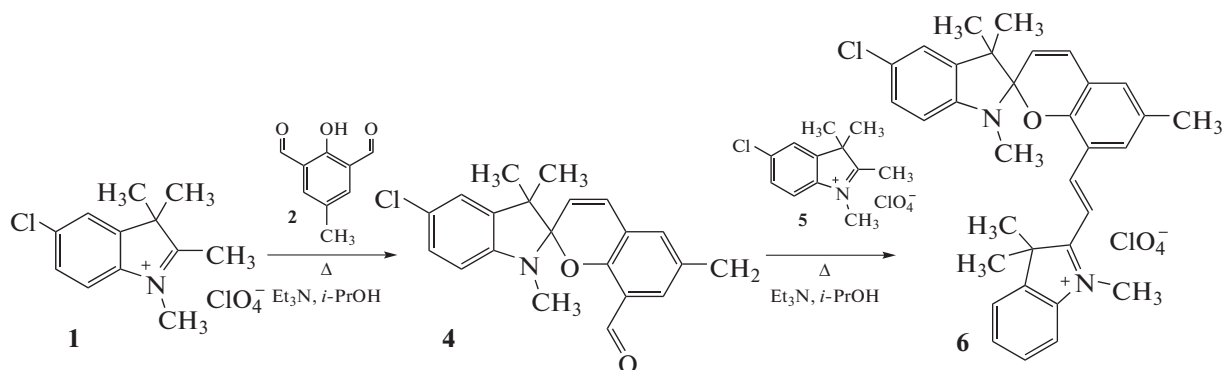


Схема 3.

$\text{C}_{\text{спиро}}-\text{O}$ (927 см^{-1}) и $\text{C}-\text{Cl}$ (730 см^{-1}), присутствует полоса поглощения связи $\text{C}=\text{O}$ при 1693 см^{-1} , а спектры ^1H и ^{13}C ЯМР соответствуют структуре **4**. В ИК спектрах спиропирана **6** присутствуют характерные полосы поглощения, соответствующие валентным колебаниям связей $\text{C}=\text{C}$ (1605 см^{-1}), $\text{C}-\text{N}$ (1308 и 1260 см^{-1}), $\text{Cl}=\text{O}$ перхлорат-аниона (1091 см^{-1}), $\text{C}_{\text{спиро}}-\text{O}$ (931 см^{-1}), а также $\text{C}-\text{Cl}$ (1021 и 760 см^{-1}).

Однако, спектр ^1H ЯМР имеет сложный вид, указывающий на наличие в продукте реакции двух соединений схожего строения. Для соединения **6** *гем*-диметильные группы катионного фрагмента проявляются в виде шестипротонного синглетного сигнала при 1.34 м. д. У *гем*-диметильных групп гетареновой части магнитная неэквивалентность более ярко выражена, потому они проявляются двумя трехпротонными синглетными сигналами (1.17 и 1.24 м. д.). Характерные сигналы

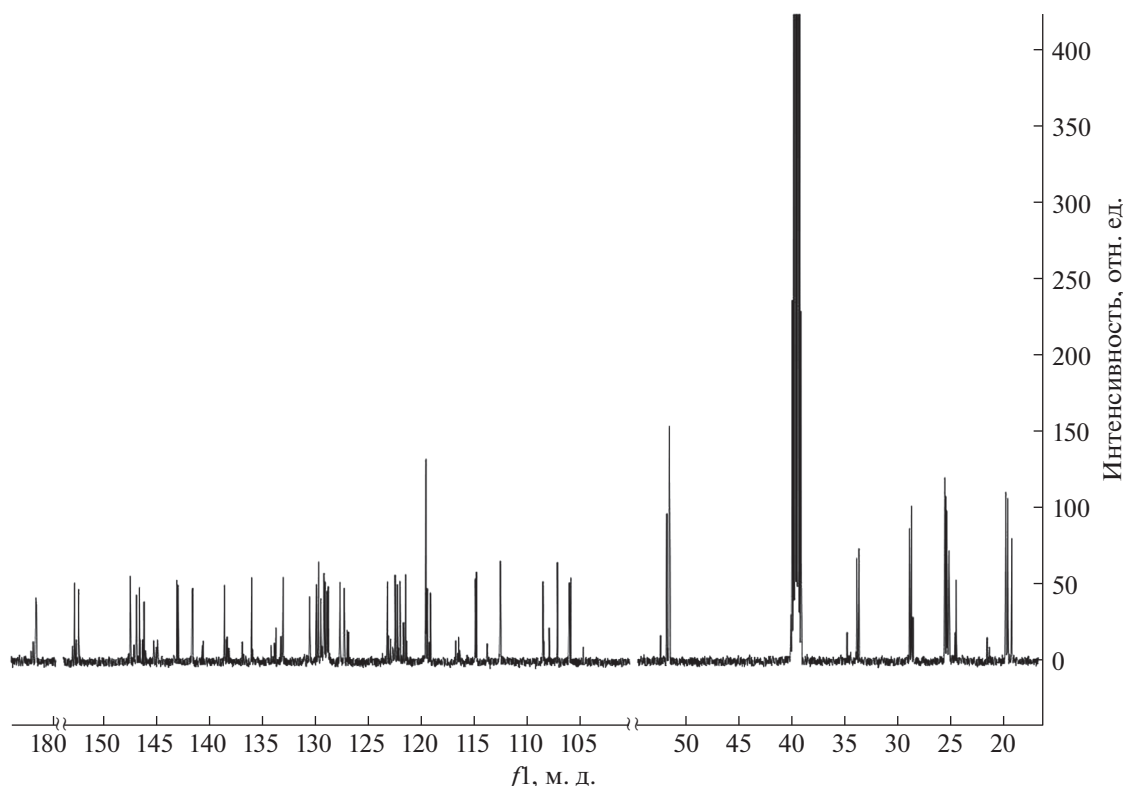


Рис. 1. Общий вид спектра ^{13}C ЯМР соединения **6**.

протона в положениях 3' и 4' наблюдаются при 5.98 и 7.12 м. д. в виде дублетных сигналов с константой спин-спинового взаимодействия 10.3 Гц, что свидетельствует о *цис*-конфигурации винильного фрагмента $\text{C}_3=\text{C}_4$. Трехпротонный синглетный сигнал $\text{N}-\text{CH}_3$ группы проявляется при 2.68 м. д., а N^+-CH_3 группы – при 3.65 м. д.

В спектре ^{13}C ЯМР (рис. 1) присутствуют сигналы всех атомов углерода, однако сложный вид спектра вызывает затруднение при их отнесении.

Для более корректного соотношения сигналов целевого соединения и возможного побочного продукта реакции были проведены дополнительные исследования методом двумерной ЯМР спектроскопии $\text{COSY } ^1\text{H}-^1\text{H}$, что позволило определить положения всех ароматических протонов (рис. 2). Протоны винильного фрагмента катионного заместителя проявились как дублетные сигналы при 7.42 и 8.03 м. д. с константами спин-спинового взаимодействия 16.5 Гц, что говорит о *транс*-конфигурации. Присутствие атома хлора в положениях 5 и вызвало расщепление сигналов близлежащих атомов водорода.

Присутствие сигналов двух 3' протонов, а также наблюдаемое в некоторых случаях удвоение и наложение сигналов, позволяет говорить о том, что строение соединений действительно схоже.

Путем сравнения интегральных интенсивностей характерных сигналов удалось установить, что соотношение соединений **6** : **7** = 1 : 0.6.

Попытка разделения смеси продуктов реакции с помощью метода хроматографии оказалась неудачной вне зависимости от сорбента и элюента. Тем не менее, из этанольного раствора продукта реакции удалось вырастить кристаллы и провести их рентгеноструктурное исследование.

В результате проведенного рентгеноструктурного исследования оказалось, что выращенные кристаллы соответствуют структуре соединения **7**, изученной нами ранее [10]. CIF-файл полученных ранее результатов кристаллографического исследования был депонирован в Кембриджский центр структурных данных (CCDC) под номером 1468145.

Несмотря на структурное сходство, наблюдались некоторые отличия в упаковке кристалла, а также в кристаллографических данных (табл. 1). Для исследованной ранее структуры соединения **7** характерно вращение метильной группы только при атоме углерода C-6', а в последнем случае – только при атомах азота гетареновой части и катионного фрагмента.

Также интересно, что в последнем случае наблюдалось большее количество укороченных контактов, что способствовало более плотной

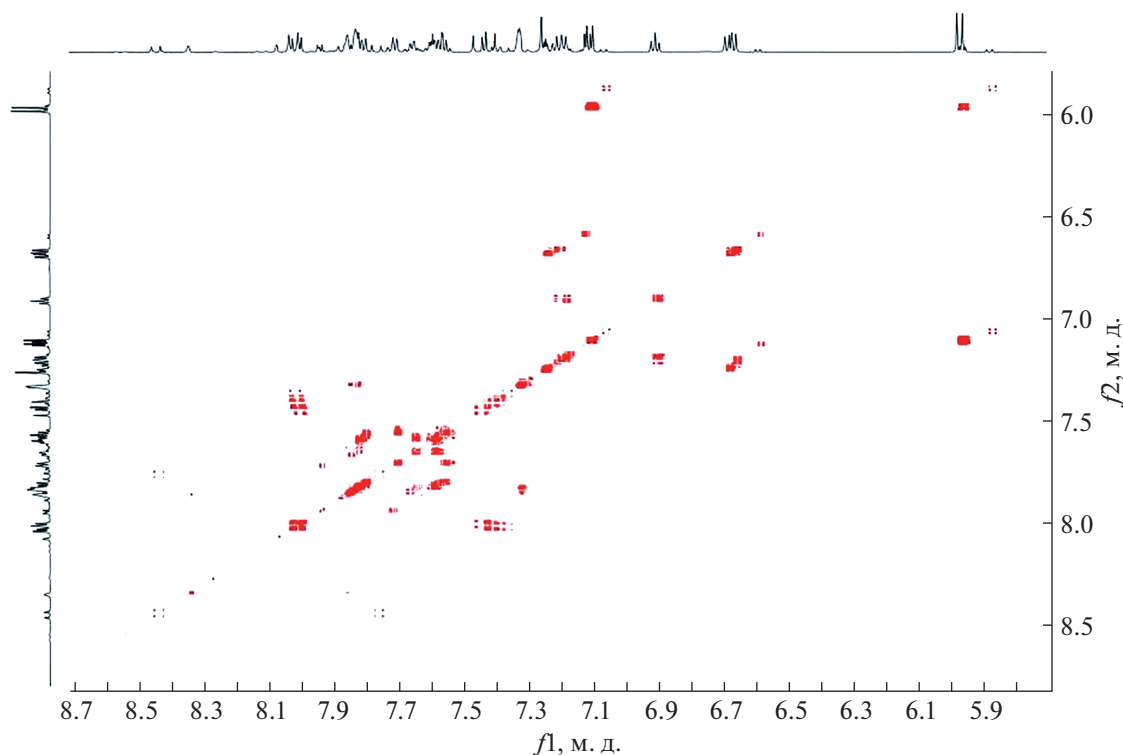


Рис. 2. Корреляционный спектр ЯМР COSY ^1H – ^1H соединения **6**. Область ароматических протонов.

упаковке молекул в кристалле. На рисунках ниже видно, что лежащие в выбранных плоскостях молекулы в последнем случае (рис. 3) располагаются на 2.153 Å ближе друг к другу относительно предыдущих результатов (рис. 4).

С учетом полученных методом PCA данных реакция может быть представлена схемой 4.

Таблица 1. Сравнение кристаллографических данных

Параметр	Для соединения 7 (CCDC № 1468145)	Данные PCA соединения 7
Пространственная группа	$P2_1/n$	
Параметры ячейки	$a = 12.6223(5) \text{ \AA}$ $b = 13.7507(7) \text{ \AA}$ $c = 16.8751(8) \text{ \AA}$ $\beta = 96.353(4)^\circ$ $\alpha = \gamma = 90^\circ$	$a = 12.6473(7) \text{ \AA}$ $b = 13.9521(10) \text{ \AA}$ $c = 16.8292(10) \text{ \AA}$ $\beta = 96.799(5)^\circ$ $\alpha = \gamma = 90^\circ$
Объем ячейки, \AA^3	2910.95	2948.74
Количество укороченных контактов в кристалле	11	24

Предположительный механизм образования солевого спиропирана **7** в следствие замены гетаренового фрагмента приводится на схеме 5.

Таким образом, в результате проведенных структурных исследований был обнаружен эффект частичного обмена индолинового гетаренового фрагмента, в результате чего образуются два спиропирана – 1,3,3,6'-тетраметил-5-хлор-8'[(E)-2-(1'',3'',3''-триметил-3Н-индолий-2''-ил)винил]-спиро[индолин-2,2'-2Н-хромен] перхлорат **6** и 1,3,3,6'-тетраметил-8'[(E)-2-(1'',3'',3''-триметил-3Н-индолий-2''-ил)винил]-спиро[индолин-2,2'-2Н-хромен] перхлорат **7**.

Ранее подобная замена гетаренового фрагмента не наблюдалась. Известен лишь единичный случай обмена бензопиранового фрагмента в спиропиранах путем действия *орто*-гидроксibenзальдегидов при 60°C и рН среды 5 на 6'-нитро-индолинспиропиран, включенный в олигонуклеотид [11].

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР регистрировали на спектрометре Bruker AVANCE-600 (600 МГц) (Германия). Положение сигналов исследуемых веществ определялось по δ -шкале и проведено относительно сигналов остаточных протонов дейтерорастворителя: CDCl_3 (7.26 м. д.) и $\text{DMSO}-d_6$ (2.49 м. д.).

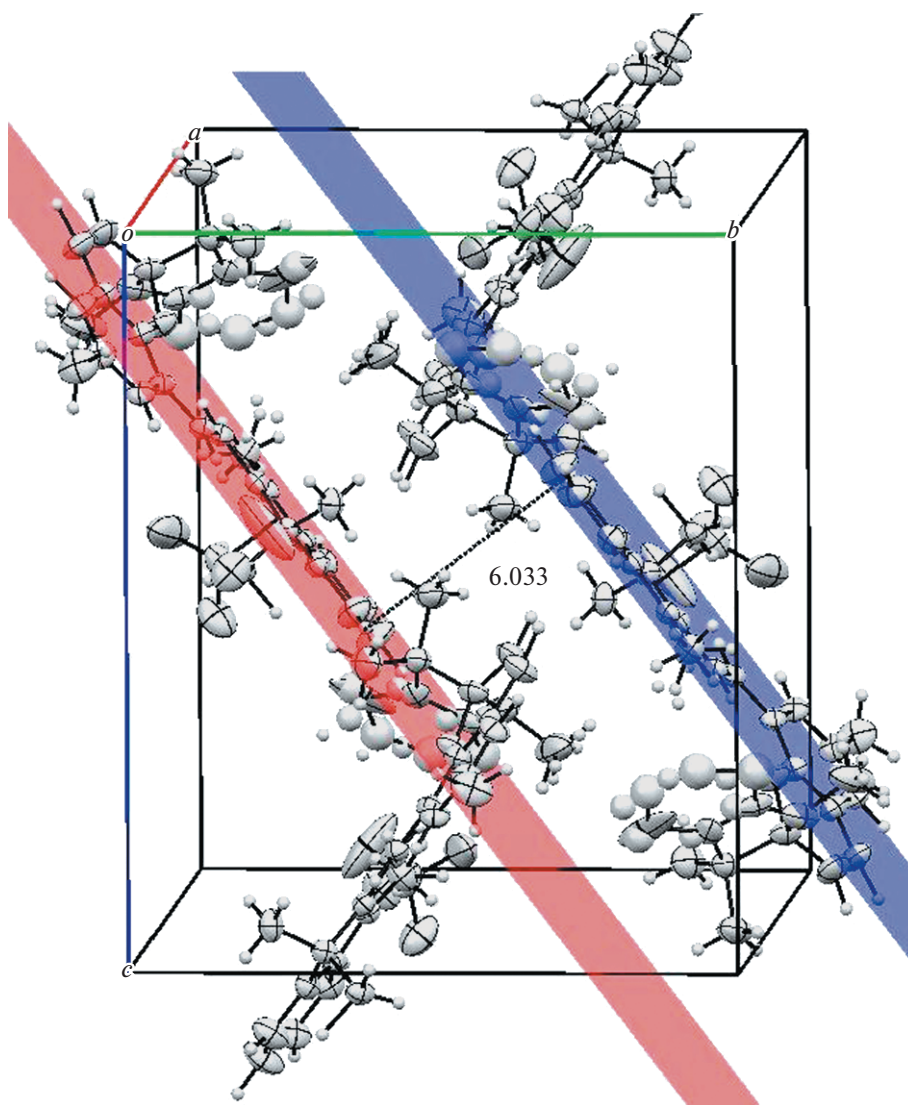


Рис. 3. Расположение молекул в ячейке кристалла соединения **7** по результатам РСА. Расстояние между выбранными плоскостями 6.033 Å.

ИК спектры соединений получены на приборе Varian Excalibur 3100 FT-IR (США) методом неполного внутреннего отражения.

Элементный анализ проведен классическим методом микроанализа [12]. Температуры плавления определены на приборе Фишера–Джонса Fisher Scientific (США).

Рентгеноструктурное исследование соединения **7** выполнено на автоматическом дифрактометре XCalibur фирмы Agilent (США) с координатным CCD детектором EOS (Agilent Technologies UK Ltd, Yarnton, Oxfordshire, England). Сбор отражений, определение и уточнение параметров элементарной ячейки проведено с использованием специализированного программного пакета CrysAlis PRO [Agilent (2011). CrysAlis PRO version 171.35.19, Agilent Technologies UK Ltd, Yarnton,

Oxfordshire, England]. Рентгенодифракционные данные были получены при температуре образца 100.0(1) К с использованием MoK_α ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$) излучения. Заполняемость экспериментального массива ($2\theta = 52.64^\circ$) составляет 99.8%. Структура была решена прямыми методами. Полноматричное уточнение позиций и тепловых параметров неводородных атомов выполнялось изотропно, а затем анизотропно по МНК. Все вычисления проведены по комплексу программ SHELXTL [13].

1,3,3,6'-Тетраметил-5-хлор-8'-формил-спиро[индолин-2,2'-2H-хромен] **4**. К смеси 0.82 г (0.005 моль) 2-гидрокси-3-формил-5-метилбензальдегида **2** и 1.54 г (0.005 моль) перхлората 1,2,3,3-тетраметил-5-хлор-3H-индолия **1** в 25 мл пропанола-2 при нагревании добавили по каплям 0.7 мл (один мо-

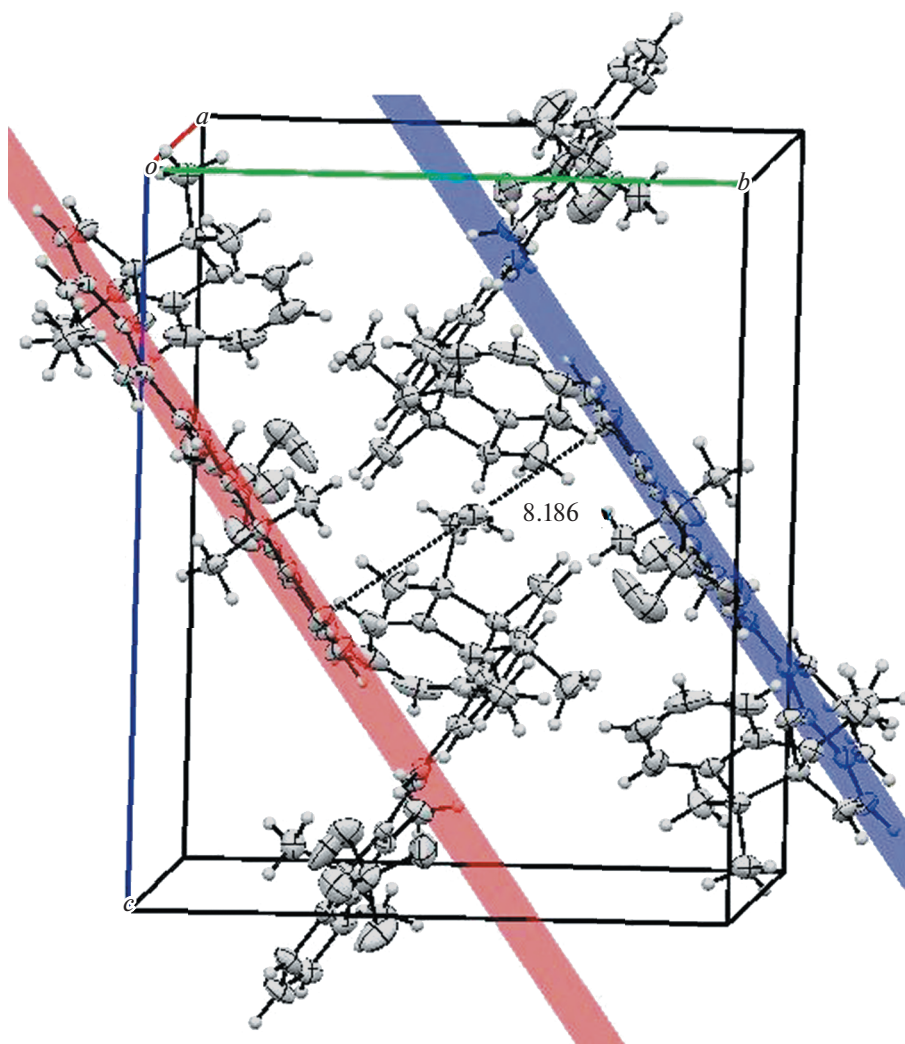


Рис. 4. Расположение молекул в ячейке кристалла соединения **7** по результатам PCA для структуры № 1468145 (CCDC). Расстояние между выбранными плоскостями 8.186 Å.

лярный эквивалент) триэтиламина. Реакционную смесь кипятили 10 мин, а затем после охлаждения вылили в 60 мл воды и экстрагировали бензолом. Органический слой отделили, промыли водой, высушили б/в сульфатом натрия, упаривали в вакууме водоструйного насоса до объема 15 мл и хроматографировали на колонке с окисью кремния (элюэнт – хлороформ). Остаток, полученный после отгонки растворителя, перекристаллизовали из этанола. Выход 0.605 г (34.2%). $T_{пл} = 124^{\circ}\text{C}$ (из этанола).

ИК (ν , cm^{-1}): 1693 (C=O); 1608 (C=C); 1291, 1258 ($\text{C}_{\text{ar}}-\text{N}$); 927 ($\text{C}_{\text{спиро}}-\text{O}$); 730 (C–Cl). ^1H ЯМР (CDCl_3 , δ , м. д.): 10.09 (с, 1H, –CHO), 7.42 (дд, $J = 2.3, 0.7$ Гц, 1H, H-7'), 7.09 (дд, $J = 8.2, 2.1$ Гц, 1H, H-6), 7.08 (дд, $J = 2.3, 0.7$ Гц, 1H, H-5'), 6.99 (д, $J = 2.1$ Hz, H-4), 6.85 (д, $J = 10.3$ Гц, 1H, H-4'), 6.40 (д, $J = 8.2$ Гц, 1H, H-7), 5.74 (д, $J = 10.3$ Гц, 1H, H-3'),

2.70 (с, 3H, N–CH₃), 2.26 (т, 3H, $J = 0.7$ Гц, C(6')–CH₃), 1.29 (с, 3H, C(3)–CH₃), 1.17 (с, 3H, C(3)–CH₃). ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , δ , м. д.): 188.75 (–CHO), 155.22 (C-9'), 146.46 (C-9), 138.31 (C-8), 133.51 (C-5'), 129.55 (C-6'), 129.11 (C-4'), 127.62 (C-7'), 127.39 (C-6), 124.22 (C-5), 122.31 (C-8'), 122.02 (C-4), 119.78 (C-10'), 119.72 (C-3'), 107.81 (C-7), 105.41 (C-2'), 52.04 (C-3), 29.03 (N–CH₃), 25.60 (C(3)–CH₃), 20.25 (C(6')–CH₃), 20.20 (C(3)–CH₃).

Найдено, %: C, 71.38; H, 5.61; Cl, 10.16; N, 3.87. $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{ClNO}_2$. Вычислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{ClNO}_2$, %: C, Параметр 71.28; H, 5.70; Cl, 10.02; N 3.96.

1,3,3,6'-тетраметил-5-хлор-8'[(E)-2-(1'',3'',3''-триметил-3H-индолий-2''-ил)винил]-спиро[индолин-2,2'-2H-хромен] перхлорат 6. В раствор 0.605 г (0.0017 моль) спиропирана **4** в 15 мл изопропилового спирта внесли 0.465 г (0.0017 моль) перхлора-

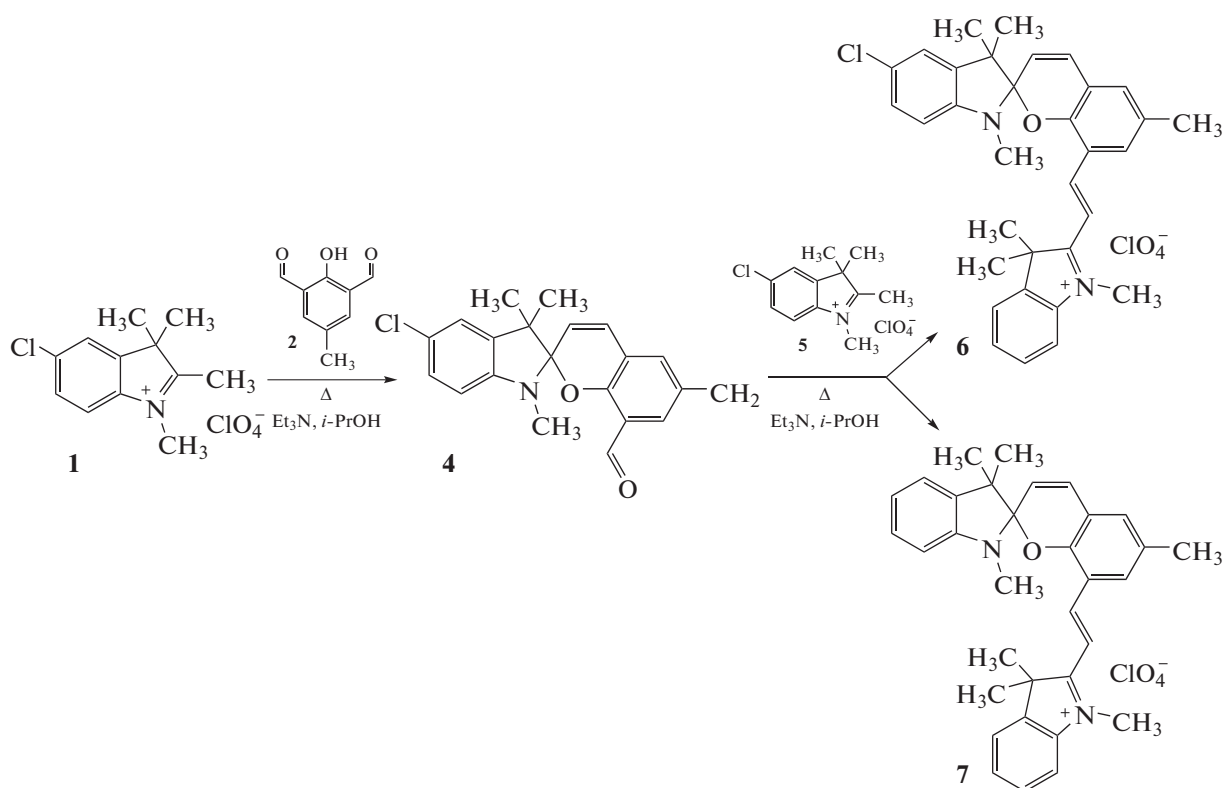


Схема 4.

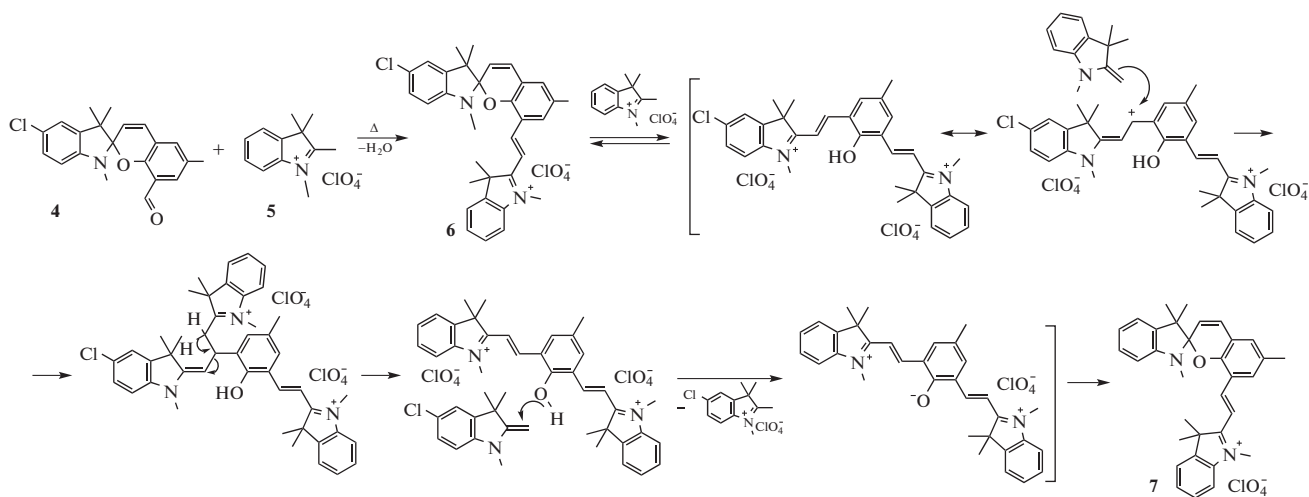


Схема 5.

та 1,2,3,3-тетраметил-3Н-индолия 5. Реакционную смесь кипятили 90 мин при перемешивании с обратным холодильником, а затем охладили. На следующий день выпавший осадок отфильтровали и перекристаллизовали из ацетонитрила. Выход смеси соединений 6 и 7 0.709 г (68.5%); из них 0.443 г (42.8%) – соединение 6 и 0.266 г (25.7%) – соединение 7. $T_{пл}$ (смеси) = 231°C (из ацетонитрила).

Данные спектров ИК и ЯМР для соединения 6 приведены ниже на основании вычитания имеющихся данных о соединении 7 из результатов, полученных для смеси соединений 6 и 7.

ИК (ν , см^{-1}): 1605 (C=C); 1308, 1260 ($\text{C}_{ar}-\text{N}$); 1091 (Cl=O, ClO_4^-); 931 ($\text{C}_{спиро}-\text{O}$); 1021, 760 (C–Cl). ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$, δ , м. д.): 8.03 (д, $J = 16.5$ Гц, 1H, H-12'), 7.89 (д, $J = 2.0$, 1H, H-7'), 7.86 (д, $J = 8.6$ Гц,

1H, H-7"), 7.81 (д, $J = 7.4$ Гц, H-4"), 7.60 (м, 1H, H-6"), 7.57 (тд, $J = 7.4, 1.5$ Гц, 1H, H-5"), 7.42 (д, $J = 16.5$ Гц, 1H, H-13'), 7.26 (с, 1H, H-5'), 7.20 (м, 2H, H-6, H-4), 7.12 (д, $J = 10.3$ Гц, 1H, H-4'), 6.67 (д, $J = 7.7$ Гц, 1H, H-7), 5.98 (д, $J = 10.3$ Гц, 1H, H-3'), 3.65 (с, 3H, N⁺-CH₃), 2.68 (с, 3H, N-CH₃), 2.30 (с, 3H, C-CH₃), 1.34 (с, 6H, C(3'')-CH₃), 1.24 (с, 3H, C(3)-CH₃), 1.17 (с, 3H, C(3)-CH₃).

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнена при поддержке Российского Фонда Фундаментальных Исследований (грант № 20-03-00214 А) и в рамках проведения эксперимента по рентгеноструктурному анализу по теме Государственного задания, № гос. Регистрации 0089-2019-0011 (В.В. Ткачев, Г.В. Шилов и С.М. Алдошин).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Bouas-Laurent H., Dürr H. Organic Photochromism (IUPAC Technical report) // Pure Appl. Chem. 2001. V. 73. № 4. P. 639–665.
2. Szymański W., Beierle J.M., Kistemaker H.A.V., et al. Reversible photocontrol of biological systems by the incorporation of molecular photoswitches // Chem. Rev., 2013. V. 113. № 8. P. 6114–6178.
3. Klajn R. Spiropyran-based dynamic materials // Chem. Soc. Rev. 2014. V. 43. № 1. P. 148–184.
4. Olejniczak J., Carling C.-J., Almutairi A. Photocontrolled release using one-photon absorption of visible or NIR light // J. Controlled Release. 2015. V. 219. P. 18–30.
5. Moldenhauer D., Gröhn F. Water-soluble spiropyrans with inverse photochromism and their photoresponsive electrostatic self-assembly // Chem. Eur. J. 2017. V. 23. №. 16. P. 3966–3978.
6. Bénard S., Rivière E., Yu P., et al. A Photochromic molecule-based magnet // Chem. Mater. 2001. V. 13. № 1. P. 159–162.
7. Kida N., Hikita M., Kashima I., et al. Control of charge transfer phase transition and ferromagnetism by photoisomerization of spiropyran for an organic-inorganic hybrid system, (SP)[Fe^{II}Fe^{III}(dto)₃] (SP = spiropyran, dto = C₂O₂S₂) // J. Am. Chem. Soc. 2009. V. 131. № 1. P. 212–220.
8. Pugachev A.D., Ozhogin I.V., Lukyanova M.B., et al. Visible to near-IR molecular switches based on photochromic indoline spiropyrans with a conjugated cationic fragment // Spectroch. Acta, Part A. 2020. V. 230. P. 118041.
9. Пугачев А.Д., Козленко А.С., Лукьянова М.Б. и др. Однореакторный синтез и исследование структуры нового индолинового спиропирана с катионным заместителем // ДАН. 2019. Т. 488. № 5. С. 498–503.
10. Ткачев В.В., Лукьянова М.Б., Лукьянов Б.С. и др. Исследование нового продукта реакции конденсации перхлората 1,2,3,3-тетраметилиндоленилия с 2,6-диформил-4-метил-фенолом // Журн. структ. химии. 2016. Т. 57. № 6. С. 1334–1335.
11. Brieke C., Heckel A. Spiropyran photoswitches in the context of DNA: Synthesis and photochromic properties // Chem. Eur. J. 2013. V. 19. № 46. P. 15726–15734.
12. Гельман Н.Э., Терентьева Е.А., Шанина Т.М., Купаренко Л.М., Резл В. Методы количественного органического элементного анализа. М.: Химия; 1987. 293 с.
13. Sheldrick G.M. // SHELXTL Bruker AXS Inc., Madison, Wisconsin, USA, 2000.

SUBSTITUTION OF THE HETARENE MOIETY OF MOLECULE DURING THE SYNTHESIS OF INDOLINE SPIROPYRAN WITH CATIONIC FRAGMENT

A. D. Pugachev^{a, #}, M. B. Lukyanova^a, B. S. Lukyanov^{a, c}, I. V. Ozhogin^a,
A. S. Kozlenko^a, V. V. Tkachev^{b, c}, P. B. Chepurnoy^a, G. V. Shilov^b,
Academician of the RAS V. I. Minkin^a, and Academician of the RAS S. M. Aldoshin^b

^a Institute of Physical and Organic Chemistry Southern Federal University, Rostov-on-Don, Russian Federation

^b Institute of Problems of Chemical Physics of the Russian Academy of Sciences, Moscow region, Chernogolovka, Russian Federation

^c Institute of Physiologically Active Substances of the Russian Academy of Sciences, Moscow region, Chernogolovka, Russian Federation

[#]E-mail: artem_d_pugachev@mail.ru

This work describes the preparation of a new salt spiropyran of the indoline series, which contains a vinyl-3H-indole fragment as a substituent in the 8' position of the 2H-chromene moiety and a chlorine atom in the benzene core of the indoline fragment. The structure of the reaction product was studied using IR spectroscopy, ¹H and ¹³C NMR spectroscopy. The data of the X-ray diffraction analysis allowed to establish that as a result of the reaction, a partial exchange of the indoline hetarene fragment occurs with the formation of the salt spiropyran described previously, which does not contain a chlorine atom in the indoline part of the molecule.

Keywords: spiropyran, heterocycle, NMR-spectroscopy, single crystal X-ray, monocrystal, organic synthesis, one-pot synthesis, 2H-chromene, indoline