

УДК 547.814+539.261

ОДНОРЕАКТОРНЫЙ СИНТЕЗ И ИССЛЕДОВАНИЕ СТРУКТУРЫ НОВОГО ИНДОЛИНОВОГО СПИРОПИРАНА С КАТИОННЫМ ЗАМЕСТИТЕЛЕМ**А. Д. Пугачев^{1,*}, А. С. Козленко¹, М. Б. Лукьянова¹, Б. С. Лукьянов^{1,3}, В. В. Ткачев^{2,5}, Г. В. Шилов², О. П. Демидов⁴, академик РАН В. И. Минкин¹, академик РАН С. М. Алдошин²**

Поступило 25.07.2019 г.

Описан одnoreакторный синтез и исследование структуры нового солевого спиропирана индолинового ряда, содержащего в качестве заместителя в положении 8' 2Н-хромоновой части винил-3Н-индолиевый фрагмент. Структура подтверждена данными спектроскопии ЯМР¹H- и ¹³C-, ИК- и масс-спектроскопии высокого разрешения. Монокристаллы соединения исследованы методом рентгеноструктурного анализа. Проведено сравнение структуры с известным изоструктурным аналогом.

Ключевые слова: спиропираны, гетероциклы, ЯМР-спектроскопия, рентгеноструктурный анализ, монокристалл, органический синтез, одnoreакторный синтез.

DOI: <https://doi.org/10.31857/S0869-56524885498-503>

Среди широкого спектра органических фотохромных соединений спиропираны представляют собой один из наиболее перспективных и интенсивно изучаемых классов из-за их высокой фоточувствительности, структурных трансформаций и относительно лёгкой возможности модификации структуры [1–3].

Для применения в области медицины предъявляют некоторые требования к фотохромным молекулам, и одним из наиболее важных является возможность функционирования в “биологическом окне” (650–1450 нм), поскольку биологические жидкости и ткани обладают наибольшей прозрачностью в данном диапазоне длин волн [4, 5]. В связи с этим синтез новых спиропиранов, поглощающих в диапазоне длин волн 650–1000 нм, является актуальным направлением научных исследований. Солевые спиропираны также перспективны для создания молекулярных фотоманетиков при введении в кристаллическую структуру комплексного магнитного аниона [6].

Как правило, отличным от нуля поглощением в области 650–1000 нм характеризуются спиропираны

на основе тиа- и селенапиранов, а также бензоселеназола [7], получение которых сопряжено со значительными синтетическими трудностями. Ранее нами было показано, что солевые спиропираны индолинового ряда с винил-3Н-индолиевым заместителем в 2Н-хромоновой части также характеризуются длинноволновым (более 700 нм) максимумом поглощения открытой формы [8, 9]. Причём синтез последних экономически выгоднее, безопаснее и значительно проще в реализации.

В настоящей работе описываются синтез и структурные характеристики нового солевого спиропирана, содержащего атомы хлора в положении 5 гетареновой части и в положении 5" катионного фрагмента молекулы.

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**) был осуществлен путем одnoreакторного синтеза (схема 1).

Получить и выделить в достаточных количествах дихлорзамещённый солевой спиропиран (**3**) путём конденсации по формильной группе спиропирана (**4**) и перхлората 1,2,3,3-тетраметил-5-хлор-3Н-индолия (**1**) не удалось (схема 2). Вероятно, это связано с тем, что формильная группа спиропирана (**4**) имеет меньшую реакционную способность, чем в 2-гидрокси-3-формил-5-метилбензальдегиде (**2**).

Строение полученных соединений (**3**) было доказано данными элементного анализа, ИК-, ЯМР¹H- и ¹³C-, а также масс-спектроскопии. Молекулярная структура уточнена методом рентгеноструктурного анализа (РСА).

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

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

³Донской государственный технический университет, Ростов-на-Дону

⁴Северо-Кавказский федеральный университет, Ставрополь

⁵Институт физиологически активных веществ Российской Академии наук, Черноголовка Московской обл.

*E-mail: lab811@ipoc.sfedu.ru

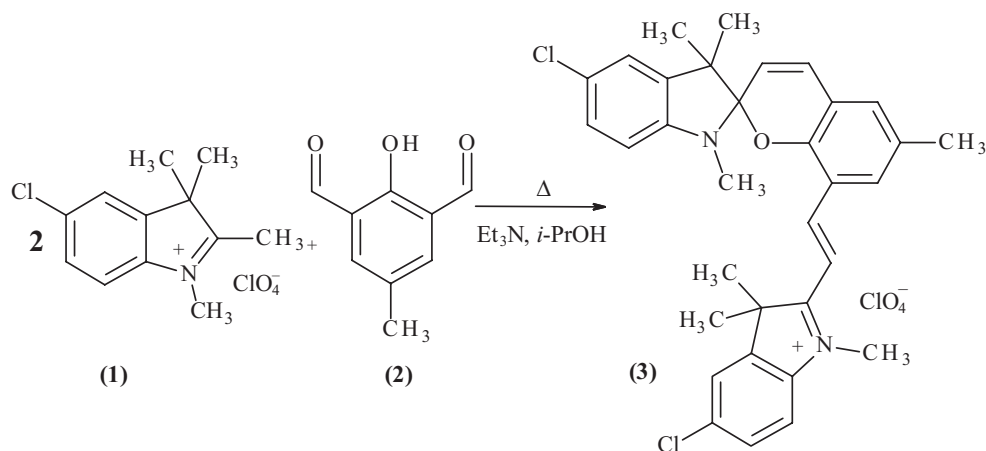
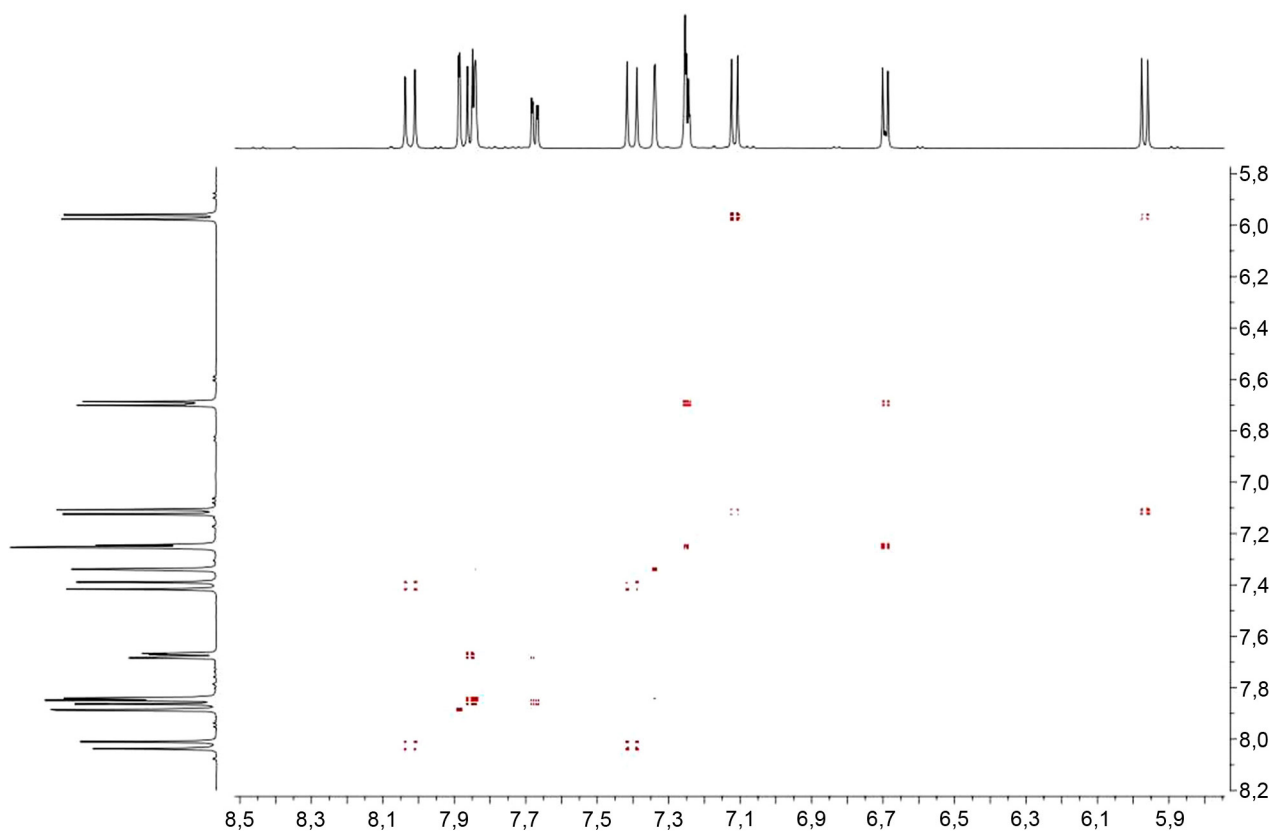


Схема 1

Рис. 1. Корреляционный спектр ЯМР COSY ¹H–¹H соединения (3). Область ароматических протонов.

В ИК-спектрах спиропирана (3) присутствуют характерные полосы поглощения, соответствующие валентным колебаниям связей C=C: 1597 см⁻¹, C–N: 1300 и 1251 см⁻¹, Cl=O перхлорат-аниона: 1099 см⁻¹, C_{спиро}–O: 922 см⁻¹, а также C–Cl: 736 см⁻¹.

В спектре ЯМР¹H соединения (3) *гем*-диметильные группы катионного фрагмента проявляются в виде шестипротонного синглетного сигнала при 1,37 м.д. У *гем*-диметильных групп гетареновой части магнитная неэквивалентность более ярко выражена, потому они проявляются двумя трёхпротонными

синглетными сигналами (1,17 и 1,23 м.д.). Характерные сигналы протона в положениях 3' и 4' наблюдаются при 5,97 и 7,12 м.д. в виде дублетных сигналов с константой спин-спинового взаимодействия 10,3 Гц, что свидетельствует о *цис*-конфигурации винильного фрагмента C_{3'}=C_{4'}. Трёхпротонный синглетный сигнал N–CH-группы проявляется при 2,68 м.д., а N⁺–CH₃-группы – при 3,71 м.д.

Для более корректного соотношения сигналов были проведены дополнительные исследования методом двумерной ЯМР-спектроскопии COSY ¹H–¹H,

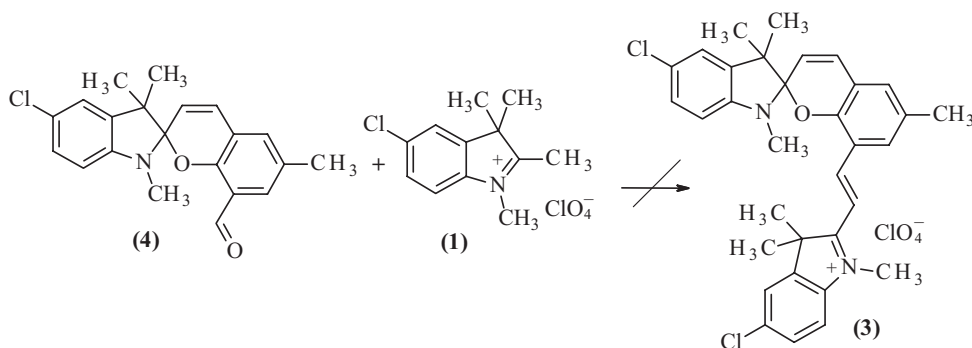


Схема 2

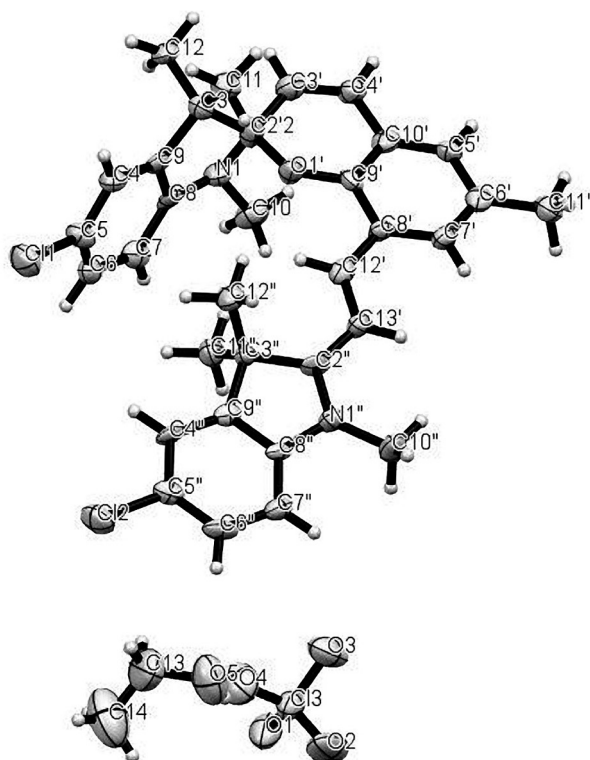


Рис. 2. Молекулярная структура соединения (3) по данным РСА.

что позволило определить положения всех ароматических протонов (рис. 1). Протоны винильного фрагмента катионного заместителя проявились как дублетные сигналы при 7,40 и 8,02 м.д. с константами спин-спинового взаимодействия 16,5 Гц, что говорит о *транс*-конфигурации. Интересно, что присутствие атома хлора в положениях 5 и 5'' вызвало расщепление сигналов близлежащих атомов водорода. На спектре ЯМР¹³С присутствуют сигналы всех атомов углерода.

На рис. 2 представлена структура синтезированного солевого спиропирана (3) по данным РСА. Атомы N(1), C(3)–C(9) лежат в одной плоскости с отклонением не более 0,15 Å, составляя угол 31,05° с плоскостью атомов N(1), C(3) и C(2'2), сумма углов

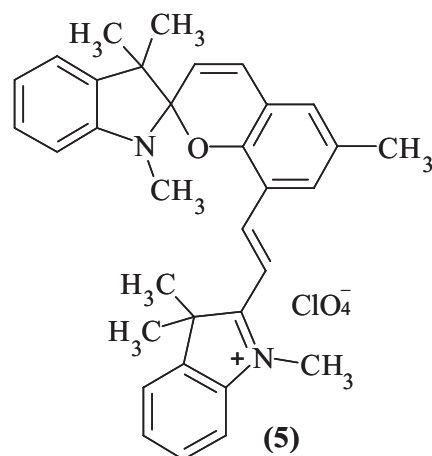


Схема 3

при атоме азота N(1) равна 343,73°. В правом относительно спироатома C(2'2) фрагменте атомы O(1'), C(3')–C(12') выходят из своей плоскости не более чем на 0,024 Å, составляя угол 16,43° с плоскостью атомов O(1'), C(2'2) и C(3'). Индолиновый гетероцикл катионного фрагмента плоский, а сумма углов при атоме азота N(1'') приблизительно равна 360°. Положительный заряд локализован на N(1''), а отрицательный — на перхлорат-анионе.

По сравнению с молекулярной структурой исследованного ранее 1,3,3,6'-тетраметил-8'[(E)-2-(1'',3'',3''-триметил-3Н-индолий-2''-ил)винил]-спиро[индолин-2,2'-2Н-хромен] перхлората [10] (5), схема 3, в структуре (3) водородная связь реализуется не между атомами O(1') и H(13') (длина связи для (5) равна 2,205 Å), а между атомами O(1') и H(12') с длиной связи 2,314 Å.

Это обстоятельство определяет тот факт, что 3Н-индолиевый фрагмент развёрнут к гетареновой части *гем*-диметильными группами при атоме C(3''), а не метильной группой при атоме азота C(10''), как в молекуле (5).

В таблице 1 приведены значения основных длин и углов связей соединений (3) и (5). Из полученных

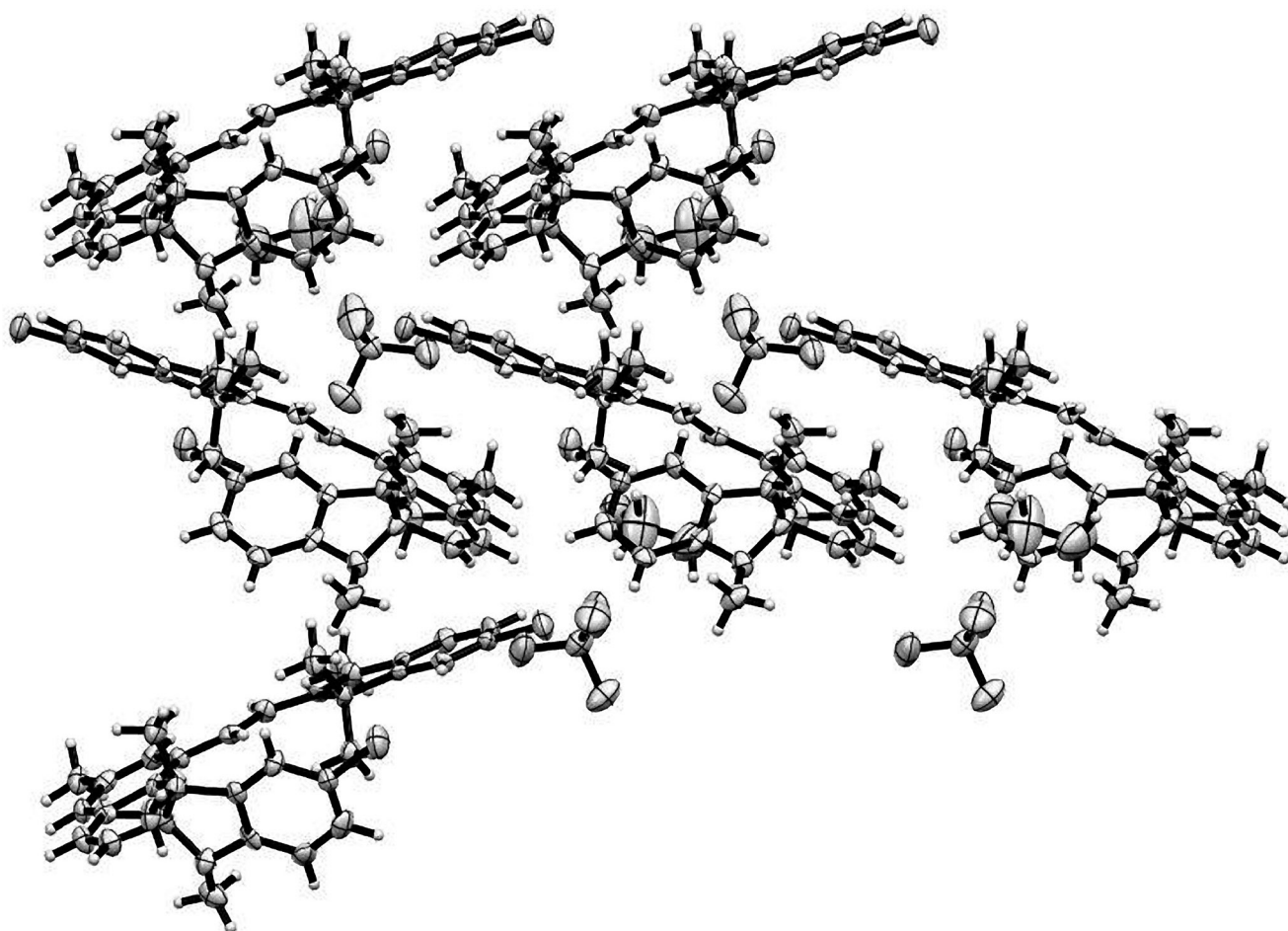


Рис. 3. Упаковка молекул (3) в кристалле.

данных видно, что атомы хлора в положениях 5 и 5'' оказали небольшое влияние на структуру близлежащих фрагментов молекулы.

В кристаллах этих соединений реализуется укладка молекул по типу паркета (рис. 3). Также в кристаллической решётке присутствуют молекулы этанола. Молекулы в кристалле связаны электростатическим взаимодействием между противоположными, а также 30 межмолекулярными укороченными контактами.

Таким образом, путём одnoreакторного синтеза был получен и исследован новый солевой спиропиран индолинового ряда, позиционируемый для применения в области медицины, а также создания молекулярных фотоманетиков. Проведено сравнение его структуры с известным ранее аналогом (5) без атомов хлора в положениях 5 и 5''.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР регистрировали на спектрометре Bruker AVANCE-600 (600 МГц). Положение сигналов исследуемых веществ определялось по δ -шкале и

проведено относительно сигналов остаточных протонов дейтерорастворителя ДМСО- d_6 (2,49 м.д.).

ИК-спектры соединений получены на приборе Varian Excalibur 3100 FT-I методом неполного внутреннего отражения.

Элементный анализ проведён классическим методом микроанализа [11]. Температуры плавления определены на приборе Фишера–Джонса “Fisher Scientific”.

Масс-спектры высокого разрешения были зарегистрированы на приборе “Bruker” UHR-TOF MaxisTM Impact.

Рентгеноструктурный анализ. Монокристаллы соединения выращены из раствора в этаноле. Параметры элементарной ячейки кристаллов (3) и трёхмерный набор интенсивностей получены при температуре 150 К на автодифрактометре Xcalibur Eos (MoK_{α} -излучение, графитовый монохроматор). Соединение (3) – оранжевые монокристаллы $C_{33}H_{33}Cl_2N_2O^+ ClO_4^-$, моноклинные, пр.гр. $P2_1/n$, параметры ячейки: $a = 9,6136(7)$, $b = 14,8574(12)$, $c = 11,9380(9)$ Å, $\beta = 91,008(7)^\circ$, $V = 1704,88$ Å³, $Z = 2$;

Таблица 1. Основные длины связей l (Å) и углы ω° для (3) и (5)

Связь	l (3), Å	l (5), Å
O(1')–C(9')	1,340	1,363
O(1')–C(2'2)	1,474	1,485
N(1)–C(8)	1,413	1,421
N(1)–C(2'2)	1,469	1,448
N(1)–C(10)	1,447	1,447
C(2'2)–C(3')	1,483	1,491
C(3')–C(4')	1,327	1,323
C(8')–C(12')	1,441	1,450
C(12')–C(13')	1,356	1,349
C(2'')–C(3'')	1,530	1,524
C(2'')–C(13')	1,406	1,424
C(2'')–N(1'')	1,339	1,321
N(1'')–C(8'')	1,419	1,422
N(1'')–C(10'')	1,461	1,464
C(4)–C(5)	1,401	1,385
C(5)–C(6)	1,357	1,368
C(4'')–C(5'')	1,383	1,390
C(5'')–C(6'')	1,376	1,385
Cl(1)–C(5)	1,753	—
Cl(2)–C(5'')	1,748	—
Угол	ω° (3)	ω° (5)
C(4)–C(5)–C(6)	122,65	120,86
C(8)–C(9)–C(3)	106,35	108,49
C(8)–N(1)–C(2'2)	105,01	106,91
C(3')–C(2'2)–N(1)	111,83	103,30
C(9')–O(1')–C(2'2)	122,39	122,40
C(9)–C(8)–N(1)	111,76	109,99
C(5')–C(6')–C(7')	118,47	117,52
C(2'')–C(13')–C(12')	122,76	124,46
C(3'')–C(2'')–N(1'')	109,16	109,61
C(2'')–C(3'')–C(9'')	100,72	100,65
C(9'')–C(8'')–N(1'')	108,67	107,67
C(2'')–N(1'')–C(8'')	111,43	111,82
C(8'')–C(9'')–C(3'')	110,02	110,14
C(4'')–C(5'')–C(6'')	123,85	120,89
Cl(1)–C(5)–C(6)	118,65	—
Cl(2)–C(5'')–C(6'')	117,11	—

$M = 643,50$; $\rho_{\text{выч.}} = 1,338 \text{ см}^3$, $\mu(\text{MoK}_\alpha) = 0,316 \text{ мм}^{-1}$. Интенсивности 7299 рефлексов измерены в интервале углов $2\theta \leq 50,0^\circ$ методом ω -сканирования с монокристалла размерами $0,35 \times 0,30 \times 0,28 \text{ мм}$.

Проведён эмпирический учёт поглощения по процедуре Multiscan. После исключения систематически погашенных рефлексов и усреднения интенсивностей эквивалентных рефлексов рабочий массив измеренных $F^2(hkl)$ и $\sigma(F^2)$ составил 5085 независимых рефлексов, из которых 2938 с $F^2 > 2\sigma(F^2)$. Структура расшифрована прямым методом и уточнена полноматричным методом наименьших квадратов

(МНК) по F^2 по программе SHELXTL в анизотропном приближении для неводородных атомов. В кристаллических структурах большинство атомов Н локализованы синтезом Фурье разностной электронной плотности, далее координаты и изотропные тепловые параметры всех атомов Н вычислялись посредством МНК по модели “наездника” [12], в последнем цикле полноматричного уточнения абсолютные сдвиги всех 415 варьируемых параметров структуры были меньше $0,001\sigma$, конечное значение R-фактора 0,0865.

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] перхлорат (3).

К смеси 0,328 г (0,002 М) 2-гидрокси-3-формил-5-метилбензальдегида (2) и 1,232 г (0,002 М) перхлората 1,2,3,3-тетраметил-5-хлор-3Н-индолия (1) в 15 мл изопропанола добавили по каплям при нагревании 0,28 мл (один молярный эквивалент) триэтиламина. Реакционную смесь кипятили 30 мин, охладили. На следующий день выпавший осадок был отфильтрован и перекристаллизован из ацетонитрила. $T_{\text{пл}} = 253^\circ\text{C}$. Выход 0,375 г (29,1%). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1597 (C=C); 1300, 1251 (C–N); 1099 (ClO₄[−]); 922 (C_{спиро}–O); 736 (C–Cl). ЯМР ¹H, δ , м.д.: 8,02 (д, $J = 16,5$ Гц, 1H, H-12'); 7,89 (д, $J = 1,9$ Гц, 1H, H-4''); 7,86 (д, $J = 8,6$ Гц, 1H, H-7''); 7,84 (с, 1H, H-7'); 7,67 (дд, $J = 8,6$; 2,0 Гц, 1H, H-6''); 7,40 (д, $J = 16,5$ Гц, 1H, H-13'); 7,34 (с, 1H, H-5'), 7,25 (дд, $J = 5,6$; 2,1 Гц, 2H, H-6, H-4); 7,12 (д, $J = 10,3$ Гц, 1H, H-4'); 6,69 (д, $J = 8,9$ Гц, 1H, H-7); 5,97 (д, $J = 10,3$ Гц, 1H, H-3'); 3,71 (с, 3H, N⁺–CH₃); 2,68 (с, 3H, N–CH₃); 2,30 (с, 3H, C–CH₃); 1,37 (с, 6H, гем–C–CH₃); 1,23 (с, 3H, гем–C–CH₃); 1,17 (с, 3H, гем–C–CH₃). ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 181,92 (C-2''), 152,56, 147,14, 146,52, 144,90, 140,60, 138,46, 133,95, 133,33, 130,63, 130,00, 129,46, 129,04, 127,40, 123,32, 122,99, 122,14, 119,75, 119,58, 119,37, 116,61, 112,76, 108,60, 106,29 (C-2'2), 51,76 (C-3''), 51,70 (C-3), 33,92 (C-10''), 28,86 (C-10), 25,40 (C-12''), 25,13 (C-11''), 24,63 (C-12), 19,83 (C-11), 19,33 (C-11''). Масс-спектр (C₃₃H₃₃Cl₂N₂O): m/z 543,1966 ([M–ClO₄[−]]⁺, выч. 543,1964).

Найдено, %: C 61,62; H 5,12; Cl 16,41; N 4,33.

Вычислено, %: C 61,54; H 5,13; Cl 16,55; N 4,38.

Источники финансирования. Работа выполнена при поддержке Министерства образования и науки Российской Федерации (государственное задание, проект № 4.6088.2017 / 8.9) и в рамках проведения эксперимента по рентгеноструктурному анализу по

теме государственного задания, № государственной регистрации 0089—2019—0011 (В.В. Ткачев, Г.В. Шилов и С.М. Алдошин).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Klajn R. Spiropyran-Based Dynamic Materials // *Chem. Soc. Rev.* 2014 V. 43. №1. P. 148—184.
2. Szymanski 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. Bouas-Laurent H., Dürr H. Organic Photochromism (IUPAC Technical Report) // *Pure Appl. Chem.* 2001. V. 73. №4. P. 639—665.
4. Olejniczak J., Carling C.-J., Almutairi A. Photocontrolled Release Using One-Photon Absorption of Visible or NIR Light // *J. Control Release.* 2015. V. 219. P. 18—30.
5. Xie N., Feng K., Chen B., et al. A NIR Fluorescent Chemodosimeter for Imaging Endogenous Hydrogen Polysulfides Via the CSE Enzymatic Pathway // *J. Mater. Chem. B.* 2014. V. 2. P. 502—510.
6. Bénard S., Rivière E., Yu P., et al. A Photochromic Molecule-Based Magnet // *Chem. Mater.* 2001. V. 13. №1. P. 159—162.
7. Benniston A.C., Fortage J. Selenospirogyrans Incorporating Appended Pyrene Chromophores // *Tetrahedron Lett.* 2008. V. 49. P. 4292—4295.
8. Лукьянова М.Б., Ткачев В.В., Пугачев А.Д. и др. Новый солевой спиропиран индолинового ряда с фторным заместителем // *ДАН.* 2018. Т. 480. №1. С. 50—54.
9. Pugachev A. D., Lukyanova M.B., Lukyanov B.S., et al. New Photochromic Indoline Spirogyrans Containing Cationic Substituent in the 2H-Chromene Moiety // *J. Mol. Str.* 2019. V. 1178. P. 590—598.
10. Ткачев В.В., Лукьянов Б.С., Лукьянова М.Б. и др. Исследование нового продукта реакции конденсации перхлората 1,2,3,3-тетраметилиндоления с 2,6-диформил-4-метил-фенолом // *ЖСХ.* 2016. Т. 57. №6. С. 1334—1335.
11. Гельман Н.Э., Терентьева Е.А., Шанина Т.М., Купаренко Л.М. Методы количественного органического элементного анализа. М.: Химия, 1987.
12. Sheldrick G.M. // *SHELXTL Bruker AXS Inc., Madison, Wisconsin, USA, 2000.*

ONE-POT SYNTHESIS AND THE STRUCTURE STUDY OF A NEW INDOLINE SPIROPYRAN WITH CATIONIC SUBSTITUENT

A. D. Pugachev¹, A.S. Kozlenko¹, M. B. Lukyanova¹, B. S. Lukyanov^{1,3},
V. V. Tkachev^{2,5}, G. V. Shilov², O. P. Demidov⁴, Academician of the RAS V. I. Minkin¹,
Academician of the RAS S. M. Aldoshin²

¹Institute of Physical and Organic Chemistry at Southern Federal University, Rostov-on-Don, Russian Federation

²Institute of Problems of Chemical Physics of Russian Academy of Sciences, Chernogolovka, Moscow region, Russian Federation

³Don State Technical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

⁴North-Caucasus Federal University, Stavropol, Russian Federation

⁵Institute of Physiologically Active Substances of Russian Academy of Sciences, Chernogolovka, Moscow region, Russian Federation

Received July 25, 2019

One-pot synthesis and the structure study of a new salt spiropyran of indoline series containing 2H-chromenic vinyl-3H-indolium fragment as a substituent at the position 8' are described. The structure was confirmed by the method of NMR ¹H and ¹³C spectroscopy, IR and high-resolution mass spectrometry. The single crystals of the compound were investigated by X-ray analysis. The structure was compared with the previously known isostructural analogue [10].

Keywords: spiropyran, heterocycle, NMR-spectroscopy, single crystal X-ray, monocrystal, organic synthesis, one-pot synthesis.