ХИМИЯ И ТЕХНОЛОГИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ И БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

УДК 547.814; 542.06; 544.52

ПОЛУЧЕНИЕ И ИЗУЧЕНИЕ ФОТОХРОМНОГО ПОВЕДЕНИЯ ЗАМЕЩЕННЫХ 5-ВИНИЛ-6'-НИТРО-1,3,3-ТРИМЕТИЛ-СПИРО(ИНДОЛИНО-2,2'-[2H]-ХРОМЕНОВ)

***,**А.В. Лаптев, научный сотрудник, *А.Ю. Лукин, доцент,**
***,**Н.Е. Беликов, научный сотрудник, **О.В. Демина, старший научный сотрудник, **С.Д. Варфоломеев, директор,**
*****В.А. Барачевский, заведующий лабораторией,**
***,**А.А. Ходонов, профессор, *В.И. Швец, заведующий кафедрой**

**кафедра Биотехнологии и бионанотехнологии*
МИТХТ им. М.В. Ломоносова, Москва, 119571 Россия
***Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН, Москва, 119334 Россия*
****Центр фотохимии РАН, Москва, 119421 Россия*
e-mail: biolapa@inbox.ru

Ряд замещенных 5-винил-6'-нитро-1,3,3-триметилспиро(индолино-2,2'-[2H]-хроменов) был получен одностадийными методами синтеза из 5-формильного предшественника. Структуры полученных соединений подтверждены методами физико-химического анализа. Проведены спектрально-кинетические исследования фотохромного поведения новых 5-винилзамещенных продуктов в растворах толуола и этанола.

Ключевые слова: *спиропиран, фотохромизм, винилог, СН-кислота, реакция олефинирования, фотохромная метка.*

Введение

Производные спиробензопиранов известны с начала XX века и являются одной из наиболее хорошо изученных групп фотохромных органических соединений. Наиболее интенсивное синтетическое получение и исследование фотохромных способностей этих соединений проводилось в 1960–70-е годы в связи с интересом, который они представляли для создания элементов оптической памяти, копировальных материалов, регулируемых светофильтров и средств защиты от мощных вспышек [1–4].

Спектральные свойства и параметры фотохромных превращений этих соединений сильно зависят от природы заместителей, варьирование оных позволяет вести поиск фотохромов с требуемыми характеристиками. К недостаткам спиропиранов следует отнести невысокую фото- и термостабильность [1–6].

Наиболее популярными среди спиропиранов являются нитро-замещенные в пирановой части молекулы производные, обладающие в том числе спейсером по N_1-положению индольного фрагмента с терминальной функциональной группой на его конце для присоединения к субстрату [7–14]. В литературе имеется ограниченное число публикаций, посвященных синтезу спиробензопиранов, замещенных по положению 5. В связи с этим нами был проделан ряд работ в данном направлении исследований [15–18]. Настоящая работа является продолжением этих исследований и посвящена дизайну производных 5-винил-6'-нитроспиробензопирана.

Экспериментальная часть

Хроматографию в тонком слое осуществляли на пластинках Kieselgel $60F_{254}$ (Merck, Германия) в хлористом метилене, детекцию пятен – УФ-светом при 254 нм. Колоночную хроматографию проводили на силикагеле Kieselgel 60 (Merck, Германия) и оксиде алюминия IV степени активности по Брокману (Reanal, Венгрия).

Все спектральные исследования выполняли при 25^0C. Спектры ЯМР сняты в дейтерохлороформе на спектрометре Bruker DPX-300 (Германия) с рабочей частотой 300 МГц для ^{1}H и 75.4 МГц для ^{13}C. Химические сдвиги приведены в миллионных долях (м.д.) с точностью 0.01 м.д. относительно внутреннего стандарта дейтерохлороформа δ (^{1}H-ЯМР) – 7.26 м.д., величины констант спин-спинового взаимодействия *J* (КССВ) измерены в Герцах (Гц) с точностью до 0.1 Гц (при описании спектров приняты следующие сокращения: s – синглет, d – дублет, t – триплет, q – квартет, p – пентет, dd – дублет дублетов, dt – дублет триплетов, td – триплет дублетов, m – мультиплет). Для исследования соединения **5** применяли методы ^{1}H,^{13}C-HSQC и ^{1}H,^{13}C-HMBC.

Масс-спектры получали на приборе Cratos M-30 (Англия) при прямом вводе образца и ионизации электронным ударом (ЭИ 70 эВ). Элементный анализ проводили на автоматическом C,H,N-анализаторе Finnigan EA 1112 (Thermo, Италия).

Спектры поглощения, кинетические данные для процессов фотоокрашивания и спонтанного

обесцвечивания были получены на спектрофотометрическом оборудовании: модель комплекта HR-2000+ (Ocean Optics, США), в кварцевых кюветах толщиной 10 мм путем облучения растворов светом лампы Lightincure LC8 (Hamamatsu, Япония) через светофильтр УФС-2 (270–380 нм) при перемешивании на магнитной мешалке. Концентрация соединений во всех экспериментах составляла 10^{-5}–10^{-4} М. Кинетику фотодеградации фотохромных соединений изучали при воздействии на растворы нефильтрованного излучения лампы Hamamatsu LC8 (интенсивность света 180 мВт/см^2).

Измерения проведены в одинаковых условиях для всех спектрально-кинетических исследований. Для оценки эффективности фотохромных превращений спиропиранов использовали величину оптической плотности в максимуме полосы поглощения фотоиндуцированной (ФИ) мероцианиновой формы, расположенной в видимой области спектра, после достижения равновесия между исходной и окрашенной формами спиропиранов. При этом для получения сравнимых значений ФИ оптической плотности выбирали одинаковые значения оптической плотности в максимуме полосы поглощения исходной формы. Для этого строили кривые зависимости величины ФИ плотности в максимуме полосы поглощения ФИ-формы от величины оптической плотности в максимуме полосы поглощения исходной формы.

Величины ФИ оптической плотности ($\Delta D_{\lambda B}^{phot}$), так же как и константы скорости фотообесцвечивания (k_{BA}^{db}, c^{-1}) были подсчитаны, исходя из этих кривых. Величина фотодеградации ($t_{1/2}$, с) была получена измерением времени падения ФИ оптической плотности в максимуме полосы поглощения ФИ формы от максимальной величины в 2 раза при непрерывном облучении нефильтрованным светом. В промежутке между экспериментами растворы хранились в темноте. Все операции с фоточувствительными соединениями проводились в инертной атмосфере без доступа света.

Использовались реактивы следующих производителей: Aldrich (США) – бромид трифенилметилфосфония, *трет*-бутилат калия, метиловый эфир цианоуксусной кислоты; Merck (Германия) – нитрометан, малонодинитрил; а также реагенты и растворители отечественного производства. Исходный 6'-нитро-1,3,3-триметил-5-формилспиро(индолино-2,2'-[2H]-хромен) **(1)** получали согласно разработанному нами методу [19].

5-Винил-6'-нитро-1,3,3-триметилспиро(индолино-2,2'-[2H]-хромен) (2). К раствору 2.0 г (5.7 ммоль) 6'-нитро-1,3,3-триметил-5-формилспиро(индолино-2,2'-[2H]-хромена) **(1)** и 3.0 г (8.4 ммоль) бромида трифенилметилфосфония в 50 мл безводного тетрагидрофурана прибавили 1.0 г (8.9 ммоль*) трет*-бутилата калия и выдерживали при температуре 50^{0}С в течение 1 ч в атмосфере аргона при перемешивании. Затем к реакционной массе добавили 50 мл дистиллированной воды и нейтрализовали смесь 10%-ой соляной кислотой. После чего провели экстракцию реакционной смеси несколькими порциями хлористого метилена (2×50 мл), экстракты объединяли, сушили безводным сульфатом натрия и растворитель удаляли. Для выделения целевого продукта использовали флеш-хроматографию на силикагеле (гексан–хлористый метилен, 2:1 v/v). Получили 1.5 г (4.3 ммоль) продукта **2** (76%), белые кристаллы (темнеют и окрашиваются при хранении) с т.пл. 144-145^{0}С. R_f 0.85. ^{1}Н-ЯМР-спектр ($CDCl_3$, δ, м.д., *J*, Гц): 1.19 (3H, s, 3a-CH_3), 1.31 (3H, s, 3b-CH_3), 2.74 (3H, s, 1-CH_3), 5.07 (1H, dd, *J* = 11.0/1.0, 1''-H-vinyl *trans*-), 5.59 (1H, dd, *J* = 17.5/1.0, 1''-H-vinyl *cis*-), 5.84 (1H, d, *J* = 10.4, 3'-H), 6.49 (1H, d, *J* = 7.9, 7-H), 6.69 (1H, d, *J* = 17.5/11.0, 2''-H-vinyl), 6.76 (1H, d, *J* = 8.2, 8'-H), 6.92 (1H, d, *J* = 10.4, 4'-H), 7.18 (1H, d, *J* = 1.7, 4-H), 7.22 (1H, dd, *J* = 7.9/1.7, 6-H), 7.99 (1H, s, 5'-H), 8.01 (1H, dd, *J* = 8.2/2.7, 7'-H). УФ-спектр [EtOH, λ_{max}, нм (lg ε)]: 277 (4.70), 323 ш. (4.38). Масс-спектр [*m/z*, $I_{отн}$]: 348 (M^+, 83), 333 (25), 185 (100), 170 (23). Вычислено для $C_{21}H_{20}N_2O_3$, %: C 72.40, H 5.79, N 8.04; найдено, %: C 71.98, H 5.93, N 8.02.

***E*-6'-Нитро-5-(1''-нитроэтен-2''-ил)-1,3,3-триметилспиро(индолино-2,2'-[2H]-хромен) (3).** К раствору 0.5 г (1.4 ммоль) соединения **1**, 300 мкл (4.3 ммоль) нитрометана в 30 мл абс. метанола добавили при перемешивании 100 мг (0.6 ммоль) диацетата этилендиаммония и выдерживали при температуре 50^{0}С в течение 1 ч в атмосфере аргона при перемешивании на магнитной мешалке. После удаления растворителей остаток растворяли в хлористом метилене и промывали дистиллированной водой. Для выделения целевого продукта использовали флеш-хроматографию на силикагеле (гексан–хлористый метилен, 1:1 v/v). Дополнительно продукт очищали кристаллизацией из этилового спирта. Получили 0.35 г (0.9 ммоль) продукта **3** (64%), розовые кристаллы с т.пл. 185-187^{0}С. R_f 0.7. ^{1}Н-ЯМР-спектр ($CDCl_3$, δ, м.д., *J*, Гц): 1.20 (3H, s, 3a-CH_3), 1.32 (3H, s, 3b-CH_3), 2.82 (3H, s, 1-CH_3), 5.84 (1H, d, *J* = 10.2, 3'-H), 6.59 (1H, d, *J* =8.2, 7-H), 6.68 (1H, d, *J* = 9.5, 8'-H), 6.98 (1H, d, *J* = 10.2, 4'-H), 7.27 (1H, d, *J* = 1.7, 4-H), 7.41 (1H, dd, *J* = 8.2/1.7, 6-H), 7.56 (1H, d, *J* = 13.6, 1''-H- vinyl), 7.99 (1H, d, *J* = 13.6, 2''-H- vinyl), 8.01 (1H, s, 5'-H), 8.03 (1H, dd, *J* = 9.5/2.7, 7'-H). УФ-спектр [EtOH, λ_{max}, нм (lg ε)]: 404 (4.57). Масс-спектр [*m/z*, $I_{отн}$]: 393 (M^+, 84), 378 (28), 230 (100), 183 (56), 168 (34), 159 (46), 147 (28),

115 (32). Вычислено для $C_{21}H_{19}N_3O_5$, %: C 64.12, H 4.87, N 10.68; найдено, %: C 63.58, H 5.33, N 9.92.

1''-[6'-Нитро-1,3,3-триметилспиро(индолино-2,2'-[2H]хромен-5-ил]-2'',2''-дицианоэтилен (4). Смесь 1.0 г (2.9 ммоль) соединения **1**, 0.2 г (3.2 ммоль) ацетата аммония, 0.38 г (5.7 ммоль) малонодинитрила, 20 мл ледяной уксусной кислоты и 100 мл бензола в течение 1.5 ч нагревали при кипении и перемешивании на магнитной мешалке с насадкой Дина-Старка, отгоняя воду (азеотропная отгонка). После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь промыли 100 мл воды, 100 мл насыщенного раствора бикарбоната натрия, высушили сульфатом натрия и отогнали растворитель. Для выделения целевого продукта использовали флеш-хроматографию на силикагеле (гексан–хлористый метилен, 1:1 v/v). Дополнительно продукт очищали кристаллизацией из этилового спирта. Получили 0.9 г (2.3 ммоль) продукта **4** (78%), желтые кристаллы с т.пл. 168-170^{0}C. R_f 0.63. ^{1}H-ЯМР-спектр ($CDCl_3$, δ, м.д., *J*, Гц): 1.20 (3H, s, 3a-CH_3), 1.33 (3H, s, 3b-CH_3), 2.87 (3H, s, 1-CH_3), 5.83 (1H, d, *J* = 10.3, 3'-H), 6.61 (1H, d, *J* = 8.4, 7-H), 6.79 (1H, d, *J* = 8.5, 8'-H), 6.99 (1H, d, *J* =10.3, 4'-H), 7.58 (1H, s, 5-CH=), 7.72 (1H, dd, *J* = 8.4/2.0, 6-H), 7.78 (1H, d, *J* = 2.0, 4-H), 8.04 (1H, s, 5'-H), 8.05 (1H, dd, *J* = 8.5/2.8, 7'-H). УФ-спектр [EtOH, λ_{max}, нм (lg ε)]: 409 (4.59). Масс-спектр [*m/z*, $I_{отн}$]: 398 (M^+, 17), 383 (10), 235 (100), 220 (28). Вычислено для $C_{23}H_{18}N_4O_3$, %: C 69.34, H 4.55, N 14.06; найдено, %: C 68.90, H 5.03, N 13.92.

***E*-2''-Метоксикарбонил-1''-[6'-нитро-1,3,3-триметилспиро(индолино-2,2'-[2H]хромен-5-ил]-2''-цианоэтилен (5).** Соединение **5** синтезировали аналогично **4** из 1.0 г (2.9 ммоль) соединения **1** и 0.6 г (6.1 ммоль) метилового эфира цианоуксусной кислоты с использованием 0.2 г (3.2 ммоль) ацетата аммония в смеси 20 мл ледяной уксусной кислоты и 100 мл бензола. Получили 0.8 г (1.9 ммоль) продукта **5** (66%), желтые кристаллы с т.пл. 178-180^{0}C. R_f 0.52. ^{1}H-ЯМР-спектр ($CDCl_3$, δ, м.д., *J*, Гц): 1.21 (3H, s, 3a-CH_3), 1.34 (3H, s, 3b-CH_3), 2.85 (3H, s, 1-CH_3), 3.89 (3H, s, O-CH_3), 5.83 (1H, d, *J* = 10.3, 3'-H), 6.60 (1H, d, *J* = 8.3, 7-H), 6.78 (1H, d, *J* = 8.4, 8'-H), 6.97 (1H, d, *J* = 10.3, 4'-H), 7.83 (1H, dd, *J* = 8.3/1.9, 6-H), 7.89 (1H, d, *J* = 1.9, 4-H), 8.02 (1H, s, 5'-H), 8.03 (1H, dd, *J* = 8.3/2.7, 7'-H), 8.15 (1H, s, 5-CH=). УФ-спектр [EtOH, λ_{max}, нм (lg ε)]: 398 (4.44). Масс-спектр [*m/z*, $I_{отн}$]: 431 (M^+, 72), 416 (20), 268 (100), 253 (20). Вычислено для $C_{24}H_{21}N_3O_5$, %: C 66.81, H 4.91, N 9.74; найдено, %: C 66.45, H 5.33, N 9.52.

2'',2''-Диметил-5''-(6'-нитро-1,3,3-триметилспиро(индолино-2,2'-[2H]хромен-5-ил)метилиден-1'',3''-диоксан-4'',6''-дион (6). Смесь 0.5 г (1.4 ммоль) соединения **1**, 0.4 г (2.8 ммоль) кислоты Мельдрума, 0.2 г (2.4 ммоль) пиперидина в 50 мл этилового спирта выдерживали при температуре 50^{0}C в течение 8 ч в атмосфере аргона при перемешивании на магнитной мешалке в присутствии молекулярных сит 4Å. Затем из смеси удалили растворитель, остаток растворяли в хлористом метилене, промывали 5%-ой соляной кислотой. Для выделения целевого продукта использовали флеш-хроматографию на силикагеле (гексан–хлористый метилен, 1:2 v/v). Дополнительно продукт очищали кристаллизацией из этилового спирта. Получили 0.3 г (0.6 ммоль) продукта **6** (43%), желтые кристаллы с т.пл. 194-196^{0}C. R_f 0.34. ^{1}H-ЯМР-спектр ($CDCl_3$, δ, м.д., *J*, Гц): 1.21 (3H, s, 3a-CH_3), 1.34 (3H, s, 3b-CH_3), 1.78 (6H, s, 2''-$(CH_3)_2$), 2.86 (3H, s, 1-CH_3), 5.84 (1H, d, *J* = 10.3, 3'-H), 6.61 (1H, d, *J* = 8.4, 7-H), 6.79 (1H, d, *J* = 8.5, 8'-H), 6.98 (1H, d, *J* = 10.3, 4'-H), 8.03 (1H, s, 5'-H), 8.05 (1H, dd, *J* = 8.5/2.7, 7'-H), 8.07 (1H, dd, *J* = 8.4/1.8, 6-H), 8.28 (1H, d, *J* = 1.8, 4-H), 8.37 (1H, s, 5-CH=). УФ-спектр [EtOH, λ_{max}, нм (lg ε)]: 430 (4.38). Масс-спектр [*m/z*, $I_{отн}$]: 476 (M^+, 24), 374 (16), 359 (12), 211 (100), 196 (14), 182(27), 168 (13). Вычислено для $C_{26}H_{24}N_2O_7$, %: C 65.54, H 5.08, N 5.88; найдено, %: C 65.05; H 5.42; N 5.72.

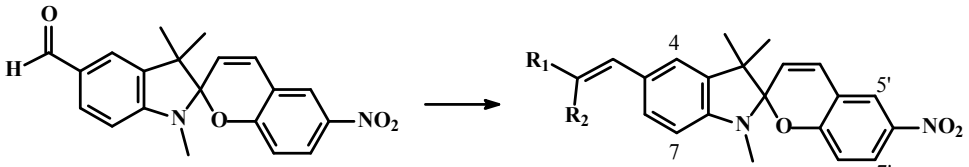
5'',5''-Диметил-2''-(6'-нитро-1,3,3-триметилспиро(индолино-2,2'-[2H]хромен-5-ил)метилиденциклогексан-1'',3''-дион (7). Соединение **7** синтезировали аналогично **6** из 0.5 г (1.4 ммоль) соединения **1** и 0.4 г (2.9 ммоль) димедона с использованием 0.2 г (2.4 ммоль) пиперидина в 50 мл этилового спирта. Получили 0.25 г (0.5 ммоль) продукта **7** (38%), желтые кристаллы с т.пл. 160-162^{0}C. R_f 0.34. ^{1}H-ЯМР-спектр ($CDCl_3$, δ, м.д., *J*, Гц): *Enol: 1.10 (3H, s, 5''a-CH_3), 1,13 (3H, s, 3a-CH_3), 1,18 (3H, s, 5''b-CH_3), 1.22 (3H, s, 3b-CH_3), 2.41 (2H, s, 4''/6''-CH_2), 2.69 (3H, s, 1-CH_3), 5.52 (1H, s, 5-CH=/enol 4''/6''-H), 5.82 (1H, d, *J* = 10.4, 3'-H), 6.44 (1H, d, *J* = 8.1, 7-H), 6.80 (1H, d, *J* = 8.8, 8'-H), 6.80 (1H, d, *J* = 1.8, 4-H), 6.89 (1H, dd, *J* = 8.1/1.8, 6-H), 6.90 (1H, d, *J* = 10.4, 4'-H), 7.98 (1H, s, 5'-H), 8.0 (1H, dd, *J* = 8.8/2.7, 7'-H), 11.96 (1H, s, 5-CH=/enol 4''/6''-H); **Keto: 1.10 (6H, s, 5''-$(CH_3)_2$), 1,21 (3H, s, 3a-CH_3), 1.35 (3H, s, 3b-CH_3), 2.57 (2H, s, 4''/6''-CH_2), 2.59 (2H, s, 4''/6''-CH_2), 8.27 (1H, s, 5-CH=). УФ-спектр [EtOH, λ_{max}, нм (lg ε)]: 338 (4.25). Масс-спектр [*m/z*, $I_{отн}$]: 472 (M^+, 10), 308 (20), 125 (22), 111 (40), 97 (64), 83 (100). Вычислено для $C_{28}H_{28}N_2O_5$, %): C 71.17, H 5.97, N 5.93; найдено, %: C 70.85, H 6.33, N 5.82.

Результаты и их обсуждение

Классический способ получения спиропиранов заключается в конденсации производных индоленина (1,3,3-триметил-2-метилениндолин, основание Фишера) или их четвертичных солей

с замещенными салициловыми альдегидами. Процесс проводят нагреванием при кипении в инертной атмосфере растворов исходных реагентов в различных растворителях (спиртах, толуоле, диметилформамиде) [20–22]. Разнообразие доступных реакционноспособных «якорных» групп индолинового фрагмента молекулы спиропирана ограничивается возможностью получения стабильных производных индоленина, а также условиями конденсации. Второе направление поиска «якорных» групп индолинового ядра – прямая модификация спиробензопиранов – весьма скудно представлено в литературе. Например, известно лишь несколько реакций электрофильного замещения в ряду спиропиранов, подходящих для прямой селективной модификации молекулы по 5-му положению индолинового фрагмента. Структурное разнообразие «якорных» функций, полученных этим путем, ограничивается следующим набором функциональных групп: NO_2, Cl, Br, CN [23–26]. Известны способы получения ряда непредельных производных спиробензопирана, содержащих различные ненасыщенные заместители как в пирановой, так и в индолиновой части молекулы фотохрома [27–30]. Общим недостатком указанных выше способов является их многостадийность.

С целью разработки новых, более эффективных методов введения фотохромных меток на основе производных спиропиранов в различные системы и среды ранее нами было предложено селективное формилирование спиробензопиранов по положению 5 [19], что позволило разработать эффективную процедуру получения ценных синтетических интермедиатов. Этот метод значительно расширил синтетический потенциал использования спиропиранов, замещенных сильными акцепторными группами в пирановом цикле, в качестве исходных соединений для направленной модификации по 5-му положению индольного фрагмента молекулы фотохрома с последующим применением хорошо известных и простых экспериментальных процедур органического синтеза (олефинирования по Виттигу и Хорнеру–Эммонсу, нуклеофильного присоединения по карбонильной группе реагентов, содержащих активные метильные или метиленовые группы: нитрометан, малонодинитрил, цианоуксусная кислота и ее эфиры, кислота Мельдрума) (рис. 1).



(1) **(2)-(7)**

Рис. 1. Общая схема получения замещенных 5-винил-спиропиранов.

Таблица 1. Усредненное значение выходов замещенных 5-винил-спиропиранов

№	R_1	R_2	Выход, %
2	H	H	75
3	NO_2	H	65
4	CN	CN	80
5	CO_2Me	CN	65
6	-C(O)-O-C(Me)$_2$-O-(O)C-		45
7	-C(O)-CH$_2$-C(Me)$_2$-CH$_2$-(O)C-		40

5-Винил-6'-нитро-спиробензопиран **(2)** был получен олефинированием по Виттигу исходного альдегида **1** илидом, генерированным действием *трет*-бутилата калия на бромид трифенилметилфосфония в безводном тетрагидрофуране (табл. 1). Предварительно мы пытались осуществить данную реакцию, используя в качестве основания LiOH в изопропаноле, однако наличие продукта в реакционной смеси зафиксировать по данным тонкослойной хроматографии не удалось. Нитровинильное производное **3** было приготовлено при выдерживании при 50^{0}C в инертной атмосфере раствора исходного спиропирана **1** в абсолютном метиловом спирте в присутствии нитрометана и диацетата этилендиаммония. Бис-замещенные производные **4** и **5** были получены кипячением исходного соединения **1** в системе ацетат аммония – ледяная уксусная кислота – бензол с малонодинитрилом или метиловым эфиром цианоуксусной кислоты, соответственно. Соединения **3** и **5** имели по данным ЯМР *E*-конфигурацию вновь образующейся двойной связи. Способ получения замещенных спиропиранов **6** и **7** включал взаимодействие кислоты Мельдрума или димедона, соответственно, с исходным альдегидом **1** при нагревании в этаноле в присутствии пиперидина и молекулярных сит (для связывания выделившейся воды).

В отличие от синтезов соединений **2–5**, где исходный спиропиран **1** подвергался полной конверсии в течение 1-2 ч, получение спиробензопиранов **6** и **7** потребовало более жестких условий – нагревания реакционной смеси в течение 6–8 ч. Все реакции проводили в безкислородной атмосфере и дегазированных растворителях, в токе аргона или азота, поскольку целевые винилоги **2–7** склонны к окислительной деструкции. Во всех описанных способах применяли небольшие избытки реагентов

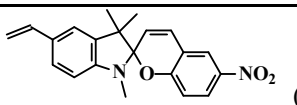
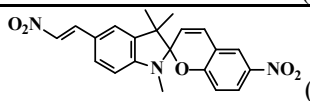
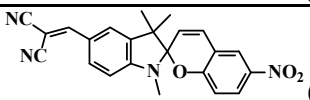
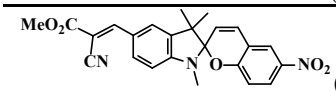
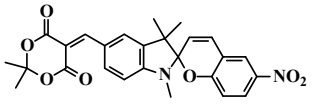
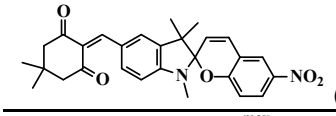
(1.1–3 экв.) по отношению к исходному 5-формил-спиропирану **1**.

Анализ ^{1}H-ЯМР-спектров полученных 5-винил-6'-нитро-спиробензопиранов **2–7** показывает, что замещения в 5-е положение индольного ядра не оказывают значительного влияния на форму сигнала или химического сдвига следующих протонов: метильные группы в положении 3 – два синглета 1.1-1.35 м.д., N_1-метильная группа – синглет 2.7-2.8 м.д., протоны пирановой части (протоны 3'-H и 4'-H – два дублета с КССВ 10.1-10.3 Гц в области 5.8 и 6.8 м.д., соответственно, 5'-H, 7'-H, 8'-H в области 8.0, 8.05 и 6.8, соответственно), 7-H протон индольного цикла – дублет с КССВ 8.0 Гц в слабом поле около 6.4-6.6 м.д. Тогда как химический сдвиг протонов 4-H и 6-H, дублета и дублета дублетов с КССВ 2.0 и 8.2/2.0 Гц соответственно, в значительной степени зависит от природы заместителей винилогов.

При изучении ^{1}H-ЯМР-спектров соединения **7** мы выявили ряд особенностей: сразу после колоночной хроматографии в спектре **7**, помимо сигналов протонов, описанных выше, наблюдались два синглета метиленовых групп (4''-H, 6''-H) циклогексанового кольца около 2.57 и 2.59 м.д. и синглет метилиденового звена (5-CH=) при 8.27 м.д. После кристаллизации и нагревания в спирте эти сигналы исчезли и появились синглеты при 2.41, 5.52 и 11.96 м.д.; сигналы протонов индольного цикла (4-H, 6-H) также претерпевали некоторые изменения в значениях химического сдвига. Мы предполагаем, что такое поведение обусловлено возможностью кето-енольной таутомерии у соединения **7**.

Традиционно исследования фотохромизма синтезированных соединений мы проводим в растворах полярного этанола и слабо полярного (апротонного) толуола (табл. 2).

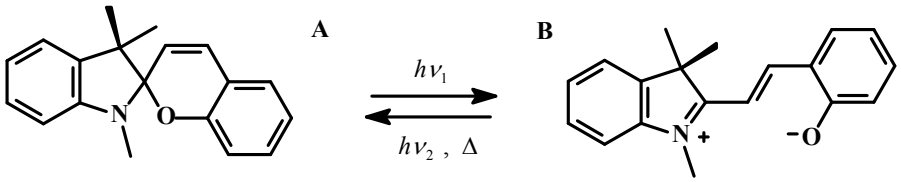
Таблица 2. Спектрально-кинетические характеристики замещенных спиропиранов **2–7** в растворах этанола и толуола

Соединение	Растворитель	λ_A, нм	λ_B, нм	$\Delta D_{\lambda B}^{phot}$	k_{BA}^{db}, c^{-1}	$t_{1/2}$, с
 (**2**)	Этанол	277, пл. 323	547	0.36	0.001	*
	Толуол	<300	615, пл. 575	1	0.081	30
 (**3**)	Этанол	404	568	0.35	0.043	200
	Толуол	390	628, пл. 590	0.13	0.152	18
 (**4**)	Этанол	409	587	0.06	0.194	*
	Толуол	403	620	0.01	0.83	45
 (**5**)	Этанол	398	576	0.1	0.143	120
	Толуол	391	637, пл. 603	0.05	0.348	30
 (**6**)	Этанол	430	575	0.04	0,015	*
	Толуол	418	640, пл. 605	0.02	0.385	50
 (**7**)	Этанол	338	538	0.36	0.0002	*
	Толуол	340	607, пл. 570	2	0.086	36

Примечание: λ_A^{max} и λ_B^{max} – максимумы полос поглощения исходной и фотоиндуцированной форм, соответственно; $\Delta D_{\lambda B}^{phot}$ – максимальное фотоиндуцированное изменение оптической плотности в максимуме полосы поглощения фотоиндуцированной формы в состоянии фоторавновесия при одинаковой величине оптической плотности (D = 0.8) в максимуме полосы поглощения исходной формы; k_{BA}^{db} – константа скорости реакции темнового обесцвечивания; $t_{1/2}$ – время, за которое максимальная величина фотоиндуцированной оптической плотности в максимуме полосы поглощения фотоиндуцированной формы снижается в 2 раза при непрерывном облучении нефильтрованным светом лампы Hamamatsu LC8; * – не наблюдалось в течение 10 мин.

В исходных электронных спектрах исследуемых винилоговых соединений в этаноле наблюдались две основные полосы поглощения: в коротковолновой области около 270 нм (вероятно, пиранового хромофора молекулы) и в видимой части спектра 320-430 нм (вероятно, индольного хромофора). Форма, положение максимума полос в видимой части спектра зависели от природы заместителей винилогов, соединения **3–6** обладали значительным батохромным сдвигом 75–107 нм относительно незамещенного соединения **2**, тогда как батохромный сдвиг **7** составил 15 нм. Вероятно, метилиденциклогександионовый цикл соединения **7** существует как отдельных хромофор, оказывающий слабое влияние на π-систему индольного ядра. Аналогичное поведение наблюдалось и для растворов в толуоле.

Обычно облучение ультрафиолетом исходной бесцветной или слабо окрашенной спироформы (SP) приводит к ярко окрашенной мероцианиновой форме (MC), обратная реакция происходит при освещении видимым светом или спонтанно (термически) (рис. 2) [1–6].



спиропиран (SP) **мероцианин (MC)**

Рис. 2. Фотохромные превращения спиробензопиранов.

Аналогично нашим ранним исследованиям [15–17], в спектрах поглощения окрашенных форм в толуоле наблюдается несколько полос поглощения фотоиндуцированной формы, тогда как в растворах спирта только одна полоса MC (рис. 3). Это поведение можно объяснить тем, что при окрашивании полярная MC-форма способна образовывать различные агрегированные состояния (димеры, слои и т.п.) в условиях неполярной среды. В спирте же такому поведению препятствует возможность образования водородных связей MC-молекул с молекулами растворителя и само по себе полярное окружение. Подобное поведение растворов спиробензопиранов ранее отмечалось и в литературе [31–33].

Наилучшим окрашиванием при облучении через светофильтр УФС-2 (270–380 нм) обладали соединения **2**, **3**, **7**, тогда как значение $\Delta D_{\lambda B}^{phot}$ для **4–6** было меньше на один-два порядка (табл. 2). Возможно, облучение в данной области малоэффективно для окрашивания спиропиранов **4–6**, обладающих максимумами поглощения в области 390–430 нм, либо поглощенная энергия расходуется по механизму (приводящему, например, к *цис-транс*-изомеризации и т.п.), отличному от классического превращения SP в MC с расщеплением $C_{спиро}$–O [34, 35].

Согласно полученным данным (табл. 2), величины констант темнового обесцвечивания спиропиранов в этаноле заметно ниже по сравнению с толуольными растворами тех же фотохромных соединений. Вероятно, на скорость темнового обесцвечивания в значительной степени влияют процессы образования водородной связи между фенолятным кислородом MC и гидроксильными группами этанола (рис. 4) [34, 35].

Наиболее быстро теряет окраску нитрозамещенный винилог **4**, тогда как соединения **2** и **7** остаются окрашенными дольше остальных, а в растворах этилового спирта процесс фотообесцвечивания для этих соединения практически не наблюдается (рис. 4).

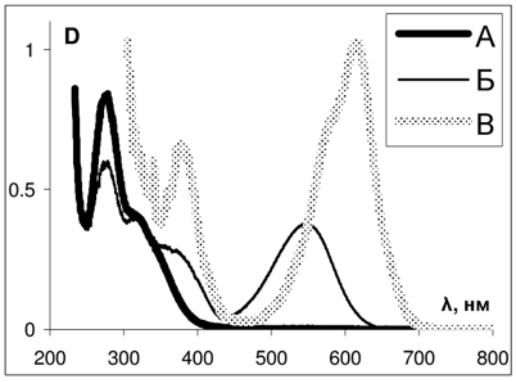


Рис. 3. Спектры поглощения спиропирана **2** ($C \approx 10^{-5}$ M): А – до облучения в спирте; Б – после УФ-облучения в спирте; В – после УФ-облучения в толуоле.

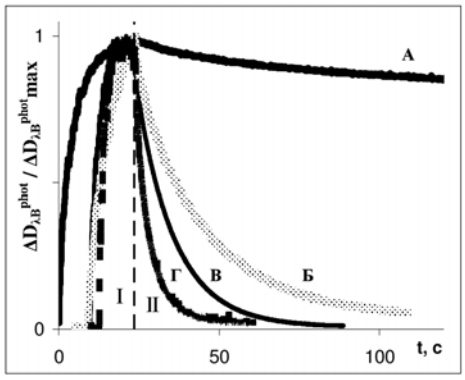


Рис. 4. Относительные кинетические кривые процессов фотоокрашивания через светофильтр УФС-2 (I) и темнового обесцвечивания (II), измеренные при длине волны максимума полосы поглощения фотоиндуцированной мероцианиновой формы спиропиранов: А и Б – **2** и **3** в спирте, В и Г– **2** и **3** в толуоле, соответственно.

Следует отметить, что эффективность фотодеградации спиропиранов **2–7** в большей степени зависела от природы растворителя и в меньшей от типа заместителей винилогов (табл. 2). При сравнении данных, полученных для растворов фотохромных соединений, видно, что светостойкость фотохромных спиропиранов резко повышалась при замене толуола на этанол, что вероятно обусловлено стабилизацией фотоиндуцированных MC-молекул за счет образования водородных связей MC с молекулами этанола (рис. 5) [34, 35]. В усло-

виях наших исследований наиболее светостойкими оказались соединения **6, 4, 7**, тогда как фотодеградация нитро-замещенного винилога **3** происходила заметно быстрее, чем у остальных спиропиранов. В растворах этанола винилоги **6, 4, 7, 2** оставались устойчивыми в течение стандартного времени эксперимента (10 мин). Так, например, деградацию спиропирана **6** в растворе этилового спирта мы наблюдали лишь при значительном увеличении мощности светового облучения (рис. 6).

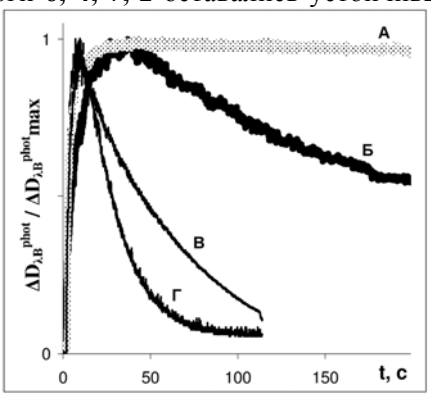


Рис. 5. Относительные кривые фотодеградации спиропиранов (C≈10^{-5} M), измеренные при длине волны максимума полосы поглощения фотоиндуцированной мероцианиновой формы:
А и Б – **7** и **3** в спирте, В и Г – **7** и **3** в толуоле, соответственно.

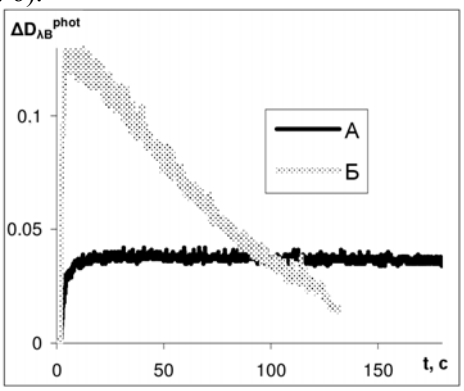


Рис. 6. Кривые фотодеградации спиропирана **6** (C≈10^{-5} M) в спирте:
А – при стандартной мощности облучения;
Б – при 12-ти-кратном увеличении мощности облучения.

Выводы

В результате работы продемонстрированы возможности препаративного синтеза ряда замещенных 5-винил-6'-нитро-1,3,3-триметилспиро(индолино-2,2'-[2H]-хроменов) **2–7**. Целевые соединения охарактеризованы набором физико-химических методов анализа, проведены исследования фотохромного поведения растворов **2–7** в толуоле и этаноле. Винилоговые производные, полученные в ходе работы, представляют интерес для дальнейших синтетических превращений.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Президента РФ для молодых кандидатов наук МК-6877.2012.4 и гранта РФФИ для молодых ученых № 12-04-31190.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Photochromism: Techniques in Chemistry / Ed. G.Y. Brown. –New York: Wiley Interscience, 1971. V. III. 853 p.

2. Photochromism: Molecules and Systems / Ed. H. Durr, H. Bouas-Laurent. – Amsterdam: Elsevier, 2003. 1218 p.

3. Organic Photochromic and Thermochromic Compounds / Ed. J.C. Crano, R.J. Guglielmetti. – New York: Plenum Press, 1999. V. 1. 400 p. V. 2. 473 p.

4. Барачевский В.А., Лашков Г.И., Чехомский В.А. Фотохромизм и его применение. – М.: Химия, 1977. 280 с.

5. Захс Э.Р., Мартынова В.П., Эфрос Л.С. Синтез и свойства спиропиранов, способных к обратимо-му раскрытию пиранового кольца // Химия гетероцикл. соедин. 1979. № 2. С. 435–459.

6. Zhou J., Li Y., Tang Y., Zhao F., Song X., Li E. Detailed investigation on a negative photochromic spiropyran // J. Photoch. Photobiol. A: Chemistry. 1995. V. 90. P. 117–123.

7. Willner I., Willner B. Biomaterials integrated with electronic elements: On route to bioelectronics // Trends in Biotechnology. 2001. V. 19. P. 222–230.

8. Willner I., Willner B. Photoswitchable biomaterials as grounds for optobioelectronic devices // Bio-electrochem. Bioenerg. 1997. V. 42. P. 43–57.

9. Bahr J.L., Kodis G, Garza L., Lin S., Moore A.L., Moore T.A., Gust D. Photoswitched singlet energy transfer in a porphyrin–spiropyran dyad // J. Am. Chem. Soc. 2001. V. 123. P. 7124–7133.

10. Grofcsika A., Baranyai P., Bitter I., Grun A., Koszegi E., Kubinyi M., Pal K., Vidoczy T. Photochromism of a spiropyran derivative of 1,3-calix[4]crown-5 // J. Mol. Structure. 2002. V. 614. P. 69–73.

11. Zhu L., Zhu M.-Q., Hurst J.K., Li A.D.Q. Light-controlled molecular switches modulate nanocrystal fluorescence // J. Am. Chem. Soc. 2005. V. 127. P. 8968–8970.

12. Choi H., Ku B.-S., Keum S.-R., Kang S.O., Ko J. Selective photoswitching of a dyad with diarylethene and spiropyran units // Tetrahedron. 2005. V. 61. P. 3719–3723.

13. Cho M.J., Kim G.W., Jun W.G., Lee S.K., Jin J.-I., Choi D.H. Multifunctional photochromic spiropyran dendrimers and their relaxation behaviors of photochromism // Thin Solid Films. 2006. V. 500. P. 52–60.

14. Hori T., Tagaya H., Nagaoka T., Kadokawa J., Chiba K. Photochromism of sulfonated spiropyran in a silica matrix // Appl. Surface Sci. 1997. V. 121-122. P. 530–533.

15. Khodonov A.A., Demina O.V., Lukin A.Yu., Laptev A.V., Shvets V.I., Gromov S.P., Vedernikov A.I., Strokach Yu.P., Venidiktova O.V., Valova T.M., Alfimov M.V., Barachevsky V.A. Photochromic and cation-binding properties of new crowned spiropyrans // Mol. Cryst. Liq. Cryst. 2005. V. 431. P. 215–222.

16. Laptev A.V., Lukin A.Yu., Belikov N.E., Fomin M.A., Zvezdin K.V., Demina O.V., Barachevsky V.A., Varfolomeev S.D., Shvets V.I., Khodonov A.A. Polyenic spirobenzopyrans: Synthesis and study of photochromic properties // J. Photochem. Photobiol. A: Chemistry. 2011. V. 222. № 1. P. 16–24.

17. Laptev A.V., Lukin A.Yu., Belikov N.E., Zemtsov R.V., Barachevsky V.A., Demina O.V., Varfolomeev S.D., Shvets V.I., Khodonov A.A. Synthesis and study of the photochromic behavior of 3-[6'-nitro-1,3,3-trimethylspiro(indolino-2,2'-[2H]-chromen-5-yl)]propenoic acid and its ethyl ester // High Energy Chemistry. 2010. V. 44. P. 211–215.

18. Лаптев А.В., Лукин А.Ю., Беликов Н.Е., Фомин М.А., Демина О.В., Швец В.И., Ходонов А.А. Фотохромные производные 5'-винил-6-нитроспиробензопирана и способ их получения : пат. 2458927 Рос. Федерация. – Заявка № 2011113411/04 от 07.04.2011; опубл. 20.08.2012; Бюл. № 23.

19. Лаптев А.В., Лукин А.Ю., Беликов Н.Е., Швец В.И., Демина О.В., Барачевский В.А., Ходонов А.А. 5-Формил-замещенные индолиновые спиробензопираны и способ их получения : пат. 2358977 Рос. Федерация. – Заявка № 2008112485/04 от 02.04.2008; опубл. 20.06.2009; Бюл. № 17.

20. Ono H., Osada C. Photochromic compound : pat. 3692800 USA (US). press. 19.09.1972.

21. Tomasulo M., Kaanumal S.L., Sortino S., Raymo F.M. Synthesis and properties of benzophenone−spiropyran and naphthalene−spiropyran conjugates // J. Org. Chem. 2007. V. 72. P. 595–605.

22. Sakata, T., Yan Y., Marriott G. Family of site-selective molecular optical switches // J. Org. Chem. 2005. V. 70. P. 2009–2013.

23. Самойлова Н.П., Гальберштам М.А. Способ получения 1,3,3-триметил-5,6'-динитроспиро(2'H-1'-бензопиран)-2,2'-индолина : А.с. СССР 455955.. Заявка от 5.01.1975. Бюл. № 1.

24. Самойлова Н.П. Способ получения 5-галоидзамещенных бензопираниндолинов : А.с. СССР 469696. Заявка от 5.05.1975. Бюл. № 17.

25. Захс Э.Р., Звенигородская Л.А., Лешенюк Н.Г., Мартынова В.П. Бромирование спиропиранов и восстановление их нитропроизводных // Химия гетероцикл. соедин. 1977. № 10. С. 1320–1326.

26. Самойлова Н.П., Гальберштам М.А. О некоторых реакциях замещения в ряду фотохромных индолинспирохроменов // Химия гетероцикл. соедин. 1977. № 8. С. 1065–1068.

27. Kakurai T., Takano T. Photochromic compounds : Pat. 61076490 Japan (JP). – press. 18.04.1986.

28. Miyashita A. Spiropyran compound, optically active spiropyran compound, and use thereof : pat. 5521269 USA (US). – заявка № 335756; заявл. 14.11.1994 press. 28.05.1996.

29. Mistry B.B., Patel R.G., Patel V.S. Synthesis and characterization of photochromic homopolymer/copolymer // J. Appl. Polymer Sci. 1997. V. 64. № 5. P. 841–848.

30. Lukyanov B.S., Metelitsa A.V., Lukyanova M.B., Mukhanov E.L., Borisenko N.I., Alekseenko Y.S., Bezugliy S.O. Photochromism of the spiropyran thin solid films // Mol. Cryst. Liq. Cryst. 2005. V. 431. P. 51–56.

31. Barachevsky V.A., Karpov P.E. Photonics of nanostructured systems based on photochromic spiro compounds // High Energy Chemistry. 2007. V. 41. P. 188–189.

32. Aggregation Processes in Solution / Ed. E. Wynne-Jones, J. Gormally. – Amsterdam: Elsever, 1983. Chap. 10-12.

33. Uznanski P. From spontaneously formed aggregates to J-aggregates of photochromic spiropyran // Synthetic Metals. 2000. V. 109. P. 281–285.

34. Levin P.P., Tatikolov A.S., Laptev A.V., Lukin A.Yu., Belikov N.E., Demina O.V., Khodonov A.A., Shvets V.I., Varfolomeev S.D. The investigation of the intermediates of spiropyran retinal analogs by laser flash photolysis techniques with different excitation wavelengths // J. Photochem. Photobiol. A: Chemistry. 2012. V. 231. P. 41–44.

35. Barachevsky V.A., Khodonov A.A., Belikov N.E., Laptev A.V., Lukin A.Yu., Demina O.V., Luyksaar S.I., Krayushkin M.M. Properties of photochromic retinals // Dyes & Pigments. 2012. V. 92. P. 831–837.

SYNTHESIS AND STUDY OF THE PHOTOCHROMIC BEHAVIOR OF SUBSTITUTED 6'-NITRO-1,3,3-TRIMETHYL-5-VINYL-SPIRO(INDOLINO-2,2'-[2H]CHROMENES)

***, **A.V. Laptev[@], *A.Yu. Lukin, *, **N.V. Belikov, **O.V. Demina, **S.D. Varfolomeev, ***V.A Barachevsky, *, **A.A. Khodonov, *V.I. Shvets**

** M.V. Lomonosov Moscow State University of Fine Chemical Technologies, Moscow, 119571 Russia*

*** N.M. Emanuel Institute of Biochemical Physics RAS, Moscow, 119334 Russia*

**** Photochemistry Center RAS, Moscow, 119421 Russia*

[@]Corresponding author e-mail: biolapa@inbox.ru

*Few 5-vinyl substituted 6'-nitro-1,3,3-trimethylspiro(indolino-2,2'-[2H]chromenes) (6'-nitro-spiropyrans) were synthesized by a one-step method from 5-formyl precursor – 5-formyl-6'-nitro-1,3,3-trimethylspiro(indolino-2,2'-[2H]chromene) (**1**). 5-Vinyl-6'-nitro-spiropyran (**2**) was prepared by the Wittig olefination of **1** with an ylide, which was generated by the action of potassium tert-butylate on methyltriphenylphosphonium bromide in THF. E-6'-Nitro-5-(1''-nitroethene-2''-yl)-6'-nitro-spiropyran (**3**) was obtained by heating **1**, nitromethane, ethylene-diammonium diacetate at 50°C in absolute methanol and inert atmosphere. Compounds 1''-[6'-nitro-spiropyran-5-yl]-2'',2''-dicyanoethylene (**4**) and E-1''-[6'-nitro-spiropyran-5-yl]-2''-cyano-2''-methoxycarbonylethylene (**5**) were prepared from initial **1** by reflux in ammonium acetate / glacial acetic acid / benzene mixture with malonodinitrile or methyl 2-cyanoacetate, respectively. The procedure for synthesizing derivatives 2'',2''-dimethyl-5''-(6'-nitro-spiropyran-5-yl)methylidene-1'',3''-dioxane-4'',6''-dion (**6**) and 5'',5''-dimethyl-2''-(6'-nitro-spiropyran-5-yl)-methylidenecyclohexane-1'',3''-dion (**7**) includes the interaction of Meldrum's acid or dimedone, accordingly, with 5-formyl precursor **1** by heating in ethanol in the presence of piperidine and molecular sieves (to bind the released water). The structures of the prepared compounds and their purity have been confirmed by physico-chemical analysis. A spectral kinetic study of the photochromic properties of the substituted 5-vinyl spiropyrans was carried out in toluene and ethanol solutions. The 5-vinyl-6'-nitro-spiropyran derivatives **2–7** described in this work are of interest for further synthetic transformations.*

Key words**:** *spiropyrans, photochromism, vinilogs, CH-acid, olefination reaction, photochromic label.*