

KAUNO TECHNOLOGIJOS UNIVERSITETAS

GRETA RAGAITĖ

NAUJŲ TILTELINIŲ
BENZOKSAZEPINO[3,2-*a*]INDOLO
DARINIŲ KAIP ULTRAGREITŲ
FOTOCHROMINIŲ JUNGtukŲ
SINTEZĖ IR TYRIMAS

Daktaro disertacijos santrauka
Fiziniai mokslai, chemija (03P)

2015, Kaunas

Disertacija parengta 2011–2015 metais Kauno technologijos universiteto Cheminės technologijos fakulteto Organinės chemijos katedroje.
Mokslinius tyrimus rėmė Lietuvos mokslo taryba.

Mokslinis vadovas:

Prof. habil. dr. Algirdas ŠAČKUS (Kauno technologijos universitetas, fiziniai mokslai, chemija – 03P).

Mokslinis konsultantas:

Prof. dr. Vytautas MARTYNAITIS (Kauno technologijos universitetas, fiziniai mokslai, chemija – 03P).

Chemijos mokslo krypties taryba:

Prof. dr. Vytautas GETAUTIS (Kauno technologijos universitetas, fiziniai mokslai, chemija – 03P) – Tarybos pirmininkas;

Dr. Eglė ARBAČIAUSKIENĖ (Kauno technologijos universitetas, fiziniai mokslai, chemija – 03P);

Dr. Svajus ASADAUSKAS (Fizinių ir technologijos mokslų centro Chemijos institutas, fiziniai mokslai, chemija – 03P);

Prof. habil. dr. Vytautas MICKEVIČIUS (Kauno technologijos universitetas, fiziniai mokslai, chemija – 03P);

Dr. Gytė VILKAUSKAITĖ (MSD Animal Health, Austrija, fiziniai mokslai, chemija – 03P).

Lietuvių kalbos redaktorė:

Rozita Znamenskaitė (Leidykla „Technologija“)

Disertacija bus ginama viešajame chemijos krypties tarybos posėdyje, kuris įvyks 2015 m. gruodžio 15 d. 10 val. Kauno technologijos universiteto Centrinė rūmų disertacijų gynimo salėje (K. Donelaičio g. 73, Kaunas).

Adresas: K. Donelaičio g. 73, LT-44249, Kaunas, Lietuva.

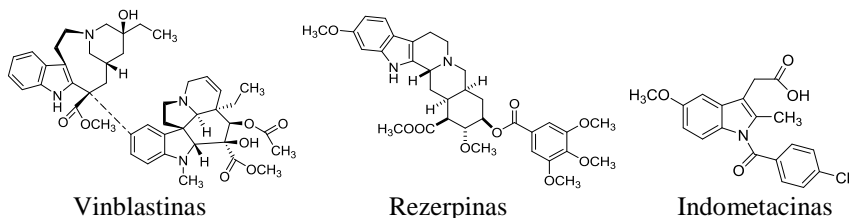
Tel. (370) 37 30 00 42, faksas (370) 37 32 41 44; el. p. doktorantūra@ktu.lt

Disertacijos santrauka išsiųsta 2015 m. lapkričio 15 d.

Su disertacija galima susipažinti svetainėje <http://ktu.edu> ir Kauno technologijos universiteto bibliotekoje (K. Donelaičio g. 20, Kaunas).

1. ĮVADAS

Indolo dariniai yra plačiai paplitę gamtoje [1] ir žinomi kaip svarbūs struktūriniai vienetai plėtojant farmacijos [2], agrokultūros [3] bei medžiagų mokslo sritis [4]. Apskritai modifikuoti indolo dariniai pasižymi kaip „privilegiuotos struktūros“ dariniai dėl jų giminingumo ir gebėjimo jungtis su daugeliu receptorių [5]. 2,3-Dipakeisti indolo dariniai yra plačiai paplitę gamtoje kaip indolo alkaloidai bei vaistiniai preparatai (vinblastinas yra vaistas nuo vėžio, naudojamas chemoterapijoje, rezerpinas žemina kraujospūdį, indometacinas – nesteroidinis, uždegimą slopinantis preparatas [6] (1 pav.)).



1 pav. Indolo darinių pavyzdžiai

Be minėtų pavyzdžių, yra dar daugybė produktų, savo sudėtyje turinčių indolo darinių, pasižyminčių skirtingu aktyvumu bei taikomų biologinėse sistemose. Svarbu pabrėžti, jog indolo dariniai plačiai vartojami ne tik biologinėse sistemose, bet ir optoelektronikoje [7], nanotechnologijoje [8] bei kt. Indolio druskas ar indolo metilenines bazines kondensuojant su *orto*-hidroksi- aromatiniais aldehidais, gaunami fotochrominiai spiropiranai [9]. Šiuos junginius paveikus UV spinduliuote, nutrūksta C–O ryšys ir susidaro spalvota *trans*-merocianino forma, turinti 4-nitrofenoliato fragmentą [10]. Toliau termiškai vykstantis grįžimas iš *trans*-merocianino į pradinę spiroformą trunka santykiškai ilgai dėl *cis*–*trans* izomerizacijos [11, 12]. Yra žinoma, jog tokia didelė relaksacijos trukmė bei greitas medžiagų nusidėvėjimas lemia apribojimus praktiniame 6-nitro-1',3'-dihidrospiro[chromen-2,2'-indolū] pritaikyme [13–16].

Pastaroju metu pradėti gaminti naujo tipo fotochrominiai junginiai, kurių sužadastios būsenos termiškas grįžimas į pradinę trunka labai trumpai. Tokių produktų pavyzdys yra indolo[2,1-*b*][1,3]benzoksazainai, kuriuos paveikus UV spinduliuote įvyksta žiedo atsidarymas, generuojantis spalvotą cviterjoninį izomerą. Šis fotogeneruotas izomeras grįžta į pradinę savo būseną nanosekundžių laiko skalėje [17].

Šioje disertacijoje demonstruojama nauja ultragreitų bei stabilių molekulinį jungtų sintezės koncepcija. Ankstesnių katedroje atliktų darbų metu buvo susintetinta 6-nitro-1',3'-dihidrospiro[chromen-2,2'-indolū] darinių, turinčių karbamoilmetilpakaitą prie indolo fragmente esančio azoto, ir ištirta, jog

tokie junginiai lengvai dalyvauja bazių katalizuojamoje transformacijoje į 2-nitro-5a,13-metanoindolo[2,1-*b*][1,3]benzoksazepino darinius [18]. Tokie dariniai turi nitro-3,4-dihidro-2*H*-chromeno struktūrinį vieneta, kuris veikiant UV spinduliuotei yra potencialus šaltinis formuotis spalvotam 4-nitrofenoliato chromoforui. 2-Nitro-5a,13-metanoindolo[2,1-*b*][1,3]benzoksazepino dariniai turi pakankamai nelanksčią žiedo struktūrą, ir tai daro įtaką spontaniškam terminiam ir daug spartesniam virsmui iš fotosužadintosios į pradinę būseną. Be to, tokie junginiai yra stabilūs oro deguoniui, anglies dioksidui bei silpniems nukleofilams. Taigi ir darbe aprašyti junginiai – 2-nitro-5a,13-metanoindolo[2,1-*b*][1,3]benzoksazepinai pasižymi reikiamomis savybėmis kaip ultragreiti fotochrominiai jungtukai.

Darbo tikslas:

Susintetinti naujus tiltelinius benzoksazepin[3,2-*a*]indolo darinius ir ištirti jų chemines bei fotochromines savybes.

Darbo uždaviniai tikslui įgyvendinti:

1. Susintetinti indolino spiropiranus, turinčius *N*-karbamoilalkilo pakaitą, prijungtą prie indolo žiedo azoto atomo.
2. Ištirti spiropiranų reciklizacijos reakcijas.
3. Įvykdyti benzoksazepinų modifikacijas, atliekant redukcijos, hidrolizės, Pd-katalizuojamas Suzuki kryžminio jungimo reakcijas.
4. Ištirti susintetintų benzoksazepinų transformacijas veikiant bazėms–rūgštims.
5. Ištirti susintetintų junginių fotochromines savybes.

Darbo mokslinis naujumas. Darbo metu išsamiai ištirta indolino spiropiranų reciklizacijos reakcija. Susintetinti naujo tipo tilteliniai benzoksazepin[3,2-*a*]indolo dariniai, pasižymintys kaip ultragreiti ir atsparūs oro deguoniui fotochrominiai junginiai. Modifikuota metanoindolo[2,1-*b*][1,3]benzoksazepino darinių karboksamido grupė ir ištirta, kad šios grupės modifikavimas produktų fotochrominėms savybėms įtakos neturi, jų relaksacijos trukmė išlieka panaši. Įvesti papildomi pakaitai į C-5 indolo žiedo padėtį ir nustatyta, jog jie lemia sugerties pokyčius, sužadintosios spalvotos formos grįžimo į pradinę būseną laiką. Metoksipakaitas indolo žiedo dalyje labiausiai sutrumpina relaksacijos trukmę, susintetintiems *N*-pakeistiems 8-metoksi-6,6-dimetil-2-nitro-12,13-dihidro-6*H*-5a,13-metanoindolo[2,1-*b*]benzoksazepin-12-karboksamidams ji buvo trumpesnė už nanosekundinio lazerio sužadinimo trukmę (< 5 ns). Ištirtos metanoindolo[2,1-*b*][1,3]benzoksazepino darinių transformacijos dėl rūgščių–bazių poveikio.

Pagrindiniai ginamieji teiginiai:

- Indolino spiropiranai, turintys *N*-karbamoilalkilpakaitus, prijungtus prie indolo žiedo azoto atomo, gali būti reciklizuoti į du diastereomerinius izomerus – tiltelinius *cis*- ir *trans*- benzoksazepin[3,2-*a*]indolo darinius.
- Tilteliniai benzoksazepin[3,2-*a*]indolo dariniai pasižymi kaip ultragreiti fotochromai, yra atsparūs oro deguoniui ir fotostabilūs.
- Veikiant metanoindolo[2,1-*b*]oksazepin-12-karboksamidus protolitinėmis rūgštimis ir stipriomis nukleofilinėmis bazėmis, įvyksta cheminis ciklo atsidarymas.

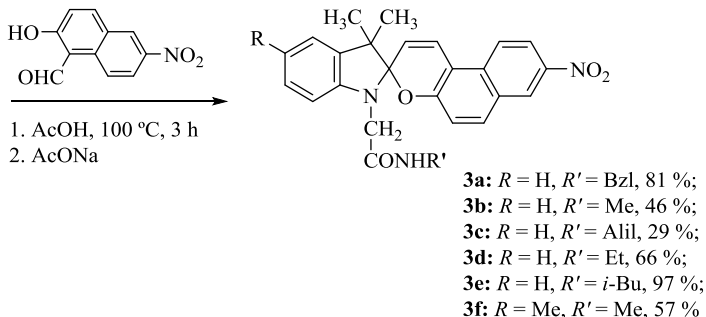
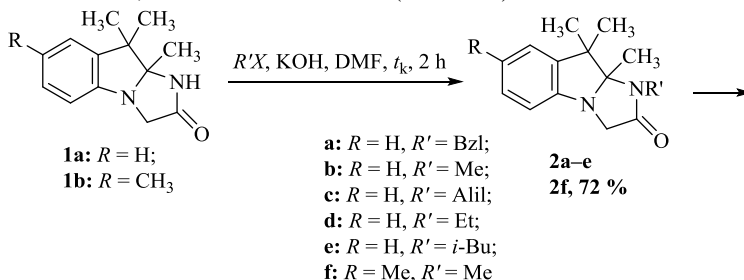
Darbo rezultatai buvo pristatyti devyniose mokslinėse konferencijose. Disertacijos tema publikuoti du straipsniai ISI moksliniuose leidiniuose.

2. REZULTATAI IR JŲ APTARIMAS

1-Pakeistų 2,3,3-trimetil-3*H*-indolio druskų ar atitinkamų jų metilėninių bazių kondensacija su *ortho*-hidroksi- aromatiniais aldehidais yra plačiausiai žinomas spiropiranų sintezės būdas [19]. Susintetinti įvairūs funkcionalizuoti spirobenzopirani gali būti naudojami tolimesnėms cheminėms transformacijoms, pavyzdžiui, indolino jodo spirobenzopiranas, gautas Fišerio bazę sukondensavus su jodo salicilaldehidu, buvo panaudotas paladžio katalizuojamose Suzuki kryžminio jungimo reakcijose [20], 1'-(2-karboksietil)indolino spirobenzopirani panaudoti esterifikacijoje [21] ar prijungti prie aminių [22]. Minėtų indolinų panašios reakcijos vykdomos ir kondensuojant juos su 2-hidroksinaftaldehidais, gaunant spiro[benz[*f*]chromen-3,2'-indolus], kurie, kaip ir spiro[chromen-2,2'-indolai], paveikti UV spinduliuote ar aktyviaisiais nukleofilais, pakeičia savo optines savybes [23].

2.1. 8-Nitrospiro[benz[*f*]chromen-3,2'-indolų] sintezė

Pradiniai 1-pakeisti imidazo[1,2-*a*]indolonai **2a–e** buvo gauti pagal žinomą metodiką [24] alkilinant junginį **1a** benzilchloridu, metiljodidu, alilbromidu, etiljodidu, *i*-butiljodidu. 1,7-dimetilimidazo[1,2-*a*]indolonas **2f** buvo susintetintas tuo pačiu metodu 7-metilimidazo[1,2-*a*]indoloną **1b** veikiant metiljodidu dimetilformamide, esant kalio hidroksido (1 schema).

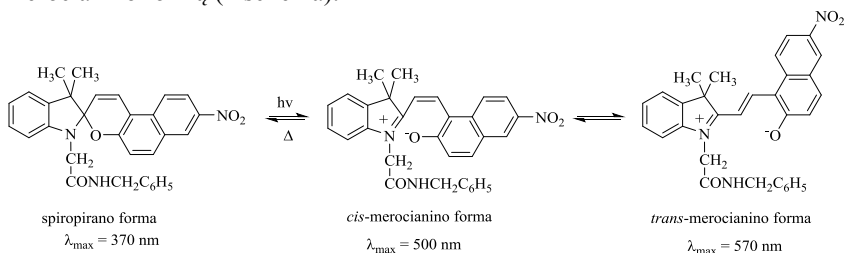


1 schema

Kondensuojant imidazo[1,2-*a*]indolonus **2a–f** su 2-hidroksi-6-nitro-1-naftaldehidu acto rūgštyje ir reakcijos mišinį apdorojus natrio acetato 5 % vandeniniu tirpalu buvo gauti ir išskirti 8-nitrospiro[benz[*f*]chromen-3,2'-indolai] **3a–f**. Gautų junginių **3a–f** ¹H BMR spektruose stebimi metileno grupės dubletai ties 5,82–5,88 milijonąja dalimi (m.d.) (³*J* = 10,5 Hz), įrodantys pirano žiedo protonų *cis*-išsidėstymą. Atitinkamai ¹³C BMR spektruose stebimi būdingi ketvirtinės spiro-anglies (C–O) signalai ties 105,0–105,3 m.d.

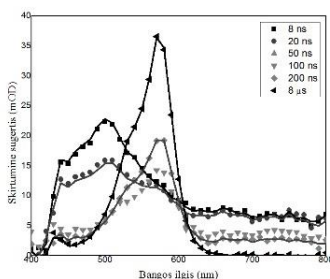
2.2. 8-Nitrospiro[benz[*f*]chromen-3,2'-indolo] **3a** žybsnio fotolizės eksperimento rezultatai

Junginio **3a** atlikto žybsnio fotolizės eksperimento* rezultatai parodė, jog spironaftopiraną **3a** sužadinus lazerio spinduliuote (355 nm, 5 ns, 4 mJ) nutrūksta C–O ryšys ir susidaro spalvota *cis*-merocianino forma, kuri pereina į *trans*-merocianino formą (2 schema).



2 schema

Sužadintųjų *cis*- ir *trans*-merocianino formų sugerties maksimumai yra atitinkamai ties 500 nm ir 570 nm (2 pav.).



2 pav. Junginio **3a** žybsnio fotolizės eksperimento rezultatai

Dėl vykstančios *cis-trans* izomerizacijos terminis merocianino formos grįžimas į pradinę spironaftopirano formą yra pakankamai lėtas ir matuojamas

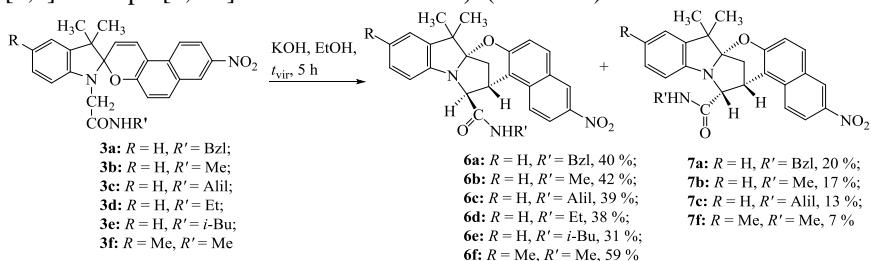
* Fotochromizmo tyrimai atlikti VU Lazerinių tyrimų centre.

milisekundžių skalėje [25]. Iš žybsnio fotolizės eksperimento metu gautų kinetinių kreivių buvo nustatyta, jog tirto junginio **3a** spalvotoji merocianino forma susidaro per 2,7 μ s, o apskaičiuota relaksacijos trukmė, parodanti terminę sužadintosios būsenos grįžimą į pradinę formą, lygi 43 ms.

2.3. 8-Nitrospiro[benz[f]chromen-3,2'-indolū] **3a–f** pergrupavimo reakcija

3-Nitro-7a,15-metanonaft[1',2':6,7][1,3]oksazepin[3,2-*a*]indolo dariniai pasižymi potencialiomis chromogeninėmis savybėmis, kadangi savo sudėtyje jie turi nitro-2,3-dihidro-1*H*-benz[f]chromeno struktūrinį vieneta, kuris yra spalvoto 6-nitro-2-naftoliato chromoforo šaltinis. Yra žinoma, jog tokias heterociklines sistemas, kaip 2-nitroindolo[2,1-*b*][1,3]benzoksazinai ar 6-nitro-1',3,3',4-tetrahidrospiro[chromen-2,2'-indolai], paveikus UV lazerio spinduliuote yra sugeneruojamos spalvotos cviterjoninės atmainos, susidedančios iš 3*H*-indolio katijono ir 4-nitrofenoliato anijono. Tokios fotogeneruotos trumpo gyvavimo laiko formos yra termiškai nestabilios ir grįžta į savo pirminę būseną nanosekundžių laiko skalėje [26, 27].

Ieškant alternatyvos susintetinti ultragreitiems fotochrominiams jungtukams 8-nitrospiro[benz[f]chromen-3,2'-indolai] **3a–f** buvo pakaitinti etanolyje su kalio hidroksidu. Įvykus reakcijai buvo gauti ir išskirti diastereomeriniai *trans/cis*-14,15-dihidro-8*H*-7a,15-metanonaft[1',2':6,7][1,3]oksazepin[3,2-*a*]indolai **6a–f** bei **7a–c,f** (3 schema).

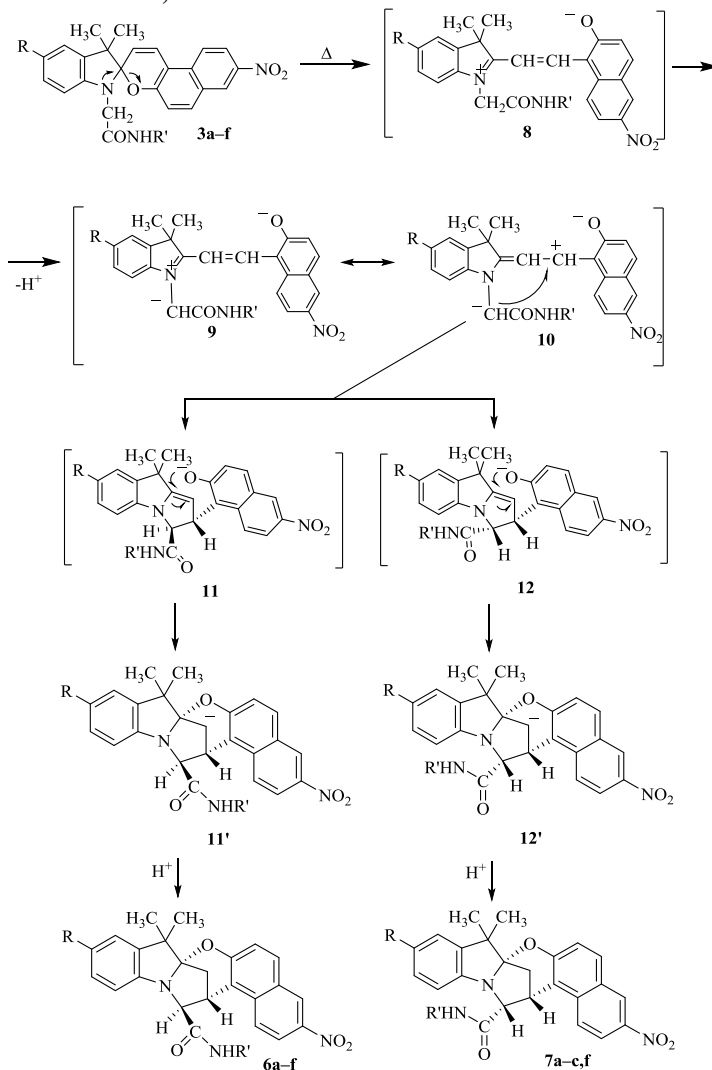


3 schema

Junginių **6a–f** bei **7a–c,f** 1H BMR spektruose stebimi skirtingi protono, esančio α -padėtyje nuo karbonilgrupės, signalai. *Cis*-diastereomeruose 14-*H* protono signalas yra dubletas ties 4,12 m.d. ($^3J = 4,9$ Hz), o *trans*-diastereomeruose jis yra singletas ties 4,46 m.d. Singletas šiuo atveju stebimas todėl, kad dvisienis kampas H–C(14)–C(15)–H yra artimas 90° , ir tokiu atveju sukinių sąveikos konstanta yra ~ 0 Hz.

Šių diastereomerinių 7a,15-metanonaft[1',2':6,7][1,3]oksazepin[3,2-*a*]indolū **6a–f** bei **7a–c,f** susidarymo mechanizmas pavaizduotas 4 schemeje. Kaitinant spiropiranus **3a–f**, heterolitiškai skykla C–O ryšys elektronams liekant prie deguonies atomo ir įvyksta ciklo atsidarymas generuojant azometininį dažą **8**. Toliau dėl bazės poveikio vyksta karbamoilmetilo grupės deprotonizavimas ir

susiformuoja azometininis ilidas **9**. Įvykus pusiausvyriniam mezomeriniam persigrupavimui, susidaro junginys **10**, kuris ciklizuojasi į diastereomerinius pirolo[1,2-*a*]indolo darinius **11**, **12**. Vykstant šių junginių intramolekuliinei ciklizacijai, susiformuoja karbenio anijonai **11'** ir **12'**, o šiems prisijungus po protoną iš tirpiklio, gaunami galutiniai **7a,15**-metano-**8H**-[1,3]benzoksazepin[3,2-*a*]indolai **6a-f** ir **7a-c,f**.

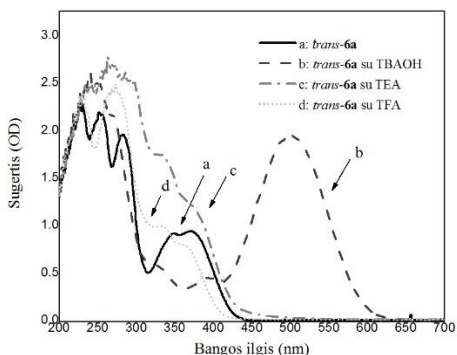


Izomerų *trans-6a* bei *cis-7a* struktūros buvo patvirtintos ir atlikus šių izomerų monokristalų rentgeno struktūrinę analizę*.

2.4. 7a,15-Metanonaft[1',2':6,7][1,3]oksazepin[3,2-*a*]indolų *trans-6a-f* ir *cis-7a* nuostoviosios būsenos optinių savybių tyrimo rezultatai

Darbe buvo tirtos izomerų *trans-6a-c* bei *cis-7a* optinės savybės. Tuo tikslu buvo išmatuoti šių junginių tirpalų acetonitrile nuostoviosios būsenos UV–RŠ sugerties spektrai. Junginio *trans-6a* sugerties spektre (3 pav., a kreivė) intensyvi sugerties juosta ties 360–380 nm, priskirta 6-nitro-2-naftoksi- fragmentui. Kitų izomerų (**6b,c**, **7a**) sugerties spektrai buvo analogiški.

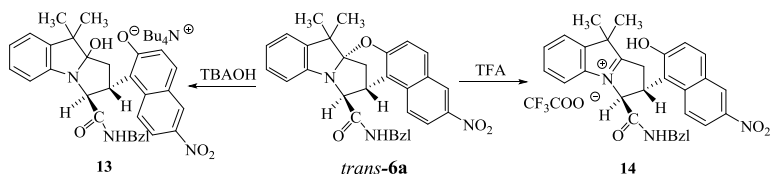
Junginių *trans-6a-c* bei *cis-7a* tirpalus acetonitrile paveikus stipria organine baze tetrabutilamonio hidroksidu (TBAOH) (vienas lašas bazės į kiuvetę su junginio tirpalu), iškart susidarė spalvotos formos dariniai ir spektre buvo stebima nauja sugerties juosta ties 490–505 nm, priskiriama 6-nitro-2-naftoliato chromoforui [28]. Junginio *trans-6a* sugerties spektras, paveikus junginio tirpalą baze, matyti 3 pav. (b kreivė).



3 pav. *Trans-6a* UV–RŠ sugerties spektrai acetonitrile (a kreivė: **6a** gryname acetonitrile, b kreivė: **6a** su TBAOH, c kreivė: **6a** su TEA, d kreivė: **6a** su TFA)

Trans-6a izomerą veikiant nenukleofiline baze trietilaminu (TEA), nauja sugerties juosta regimojoje spektro dalyje stebima nebuvo (3 pav., c kreivė). Taigi susidariusi spalvota forma gali būti darinys **13**, susiformavęs dėl TBAOH poveikio įvykus žiedo atsідarymui ir hidroksilo anijonui prisijungus prie indolo α -anglies (5 schema).

* Rentgeno struktūrinė analizė atlikta Rygos technikos universiteto Organinės sintezės institute.



5 schema

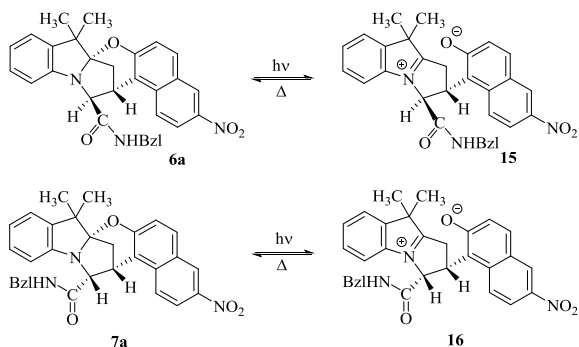
Yra žinoma, jog 7a,15-metanonaft[1',2':6,7][1,3]oksazepin[3,2-a]indolo darinius veikiant stipriomis protolitinėmis rūgštimis, tokiomis kaip perchlorato ar tetrafluoroboro, įvyksta heterolitinis C–O ryšio skilimas ir susidaro pirolo[1,2-a]indolio druskos [29]. Junginio *trans-6a* ¹³C BMR spektre, užrašytame junginį ištirpinus deuteriuotoje trifluoroacto rūgštyje (TFA-*d*), buvo matyti susiformavusio katijono **14** signalai (5 schema). Smailė ties 204,5 m.d. buvo priskirta C=N⁺ grupės anglies atomui, o likusieji trys pirolio žiedo anglies atomai buvo stebimi ties 35,5 (CH₂), 43,1 (CH), ir 71,1 (CH) m.d. Kai TFA buvo įlašinta į kiuvetę su junginiu *trans-6a* acetonitrile, išmatuotame UV–RŠ sugerties spektre buvo matomas sugerties maksimumas ties 335 nm (3 pav., d kreivė), kuris priskirtas 6-nitro-2-naftolio chromoforui.

2.5. 7a,15-Metanonaft[1',2':6,7][1,3]oksazepin[3,2-a]indolų *trans-6a-f* ir *cis-7a* fotochemiškai sužadintos būsenos optinių savybių tyrimo rezultatai

Junginių *trans-6a-c,f* ir *cis-7a* tirpalai acetonitrile buvo sužadinti nanosekundiniu UV lazeriu, ir visais atvejais išmatuoti fotochemiškai sužadintos būsenos sugerties spektrai rodė esant sugerties juostas elektromagnetinio spektro regimosios šviesos diapazone (440–535 nm)*. Junginio *trans-6a* atveju, sugerties maksimumas buvo stebimas ties $\lambda = 440$ nm su petimi ties $\lambda = 505$ nm, o *cis-7a* sužadintosios būsenos maksimumas buvo ties $\lambda = 535$ nm su petimi ties $\lambda = 440$ nm. Abiejų izomerų tokie sugerties maksimumai gali būti priskirti susiformavusioms cviterjoninėms formoms **15** ir **16**, turinčioms 6-nitro-2-naftoliato chromoforus (6 schema).

Iš kinetinių kreivių, išmatuotų esant skirtingam bangos ilgiui, nustatyta, jog spalvotosios formos susidaro sužadavimo impulso metu (trukmė ~6 ns). Relaksacijos trukmė, apskaičiuota pagal pasaulinę analizę, parodė, jog sužadintosios formos *trans-15* ir *cis-16* termiškai grįžta į pradinę būseną per 26–27 ns. Panašios relaksacijos trukmės buvo apskaičiuotos ir kitiems tirtiems junginiams *trans-6b,c,f* ($\tau = 8$ –17 ns).

* Fotochromizmo tyrimai atlikti VU Lazerinių tyrimų centre.

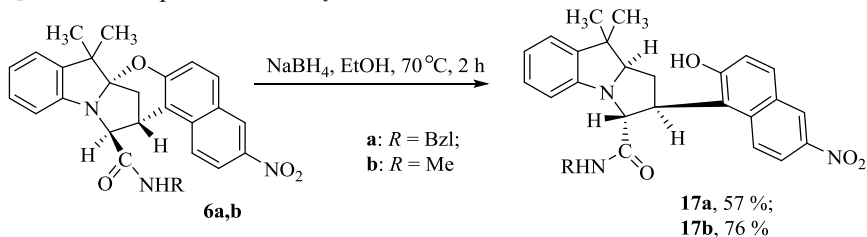


6 schema

Fotochrominių reakcijų kvantinės išieigos buvo apskaičiuotos įvertinant chemiškai sužadintų atvirųjų formų, gautų nuostoviosios būsenos matavimų metu, molinį ekstinkcijos koeficientą [26]. Tirtų izomerų **6a–c,f** ir **7a** kvantinės išieigos siekė 3,8–8,1 %.

2.6. Izomerų *trans*-6a,b redukcija

Redukuojant izomeras *trans*-**6a,b** NaBH_4 etanolyje, buvo gauti ir išskirti pirolo[1,2-*a*]indolo dariniai **17a,b** (7 schema). Analogiškai *cis*-izomerų redukcija tokiomis pačiomis sąlygomis nevyko. Junginių **17a,b** ^1H BMR spektruose esantis dubletų dubletas ties 3,88 m.d. ir 3,91 m.d. atitinkamai patvirtina pirolo[1,2-*a*]indolo 9a-*H* protono buvimą.



7 schema

Junginio *trans*-**17b** nuostoviosios būsenos UV–RŠ spektre matyti sugerties maksimumai ties 345 nm ir 375 nm, o įlašinus į tirpalą NaOH, susiformavo spalvotoji junginio forma ir išmatuotame sugerties spektre atsiradęs sugerties maksimumas ties $\lambda = 470$ nm priskirtas 6-nitro-2-naftoliato chromoforui [28].

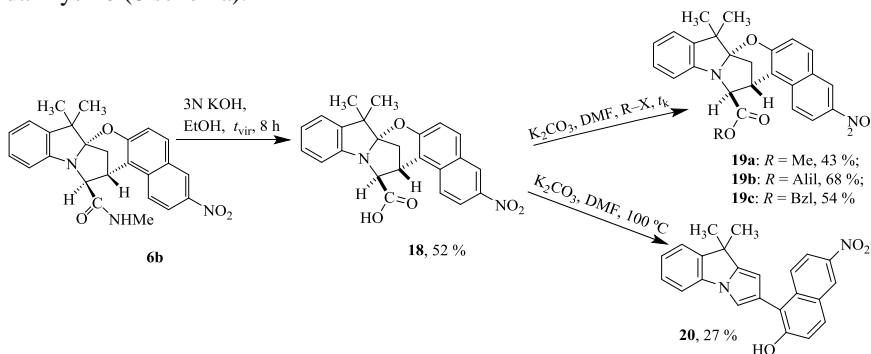
2.7. 4-Nitro-7a,15-metanoindolo[2,1-*b*][1,3]benzoksazepino darinių karboksamidinės grupės modifikavimas

Siekiant atlikti karboksamido grupės hidrolizę, izomeras *trans*-**6b** buvo ištirpintas etanolyje, paveiktas 3N KOH esant virimo temperatūrai, 8 h. Apdorojus

reakcijos mišinį 10 % HCl (iki pH = 7) buvo gauta ir išskirta karboksirūgštis **18** (8 schema). Analogiškomis sąlygomis *cis*-izomero hidrolizė nevyko. Stebint reakcijos eigą plonasluoksnės chromatografijos metodu, buvo matomas tik nepakitęs pradinis izomeras.

Karboksirūgštis **18** buvo ištirpinta dimetilformamide, paveikta K₂CO₃ ir alkilinta metiljodidu, etiljodidu ar alilbromidu atitinkamai, esant kambario temperatūrai. Apdorojus reakcijos mišinį buvo gauti ir išskirti atitinkami esteriai **19a–c**.

Karboksirūgštį **18** paveikus K₂CO₃ dimetilformamido virimo temperatūroje 8 h, įvyko dekarboksilinimas ir susidarė bei buvo išskirtas pirolo[1,2-*a*]indolo darinys **20** (8 schema).



8 schema

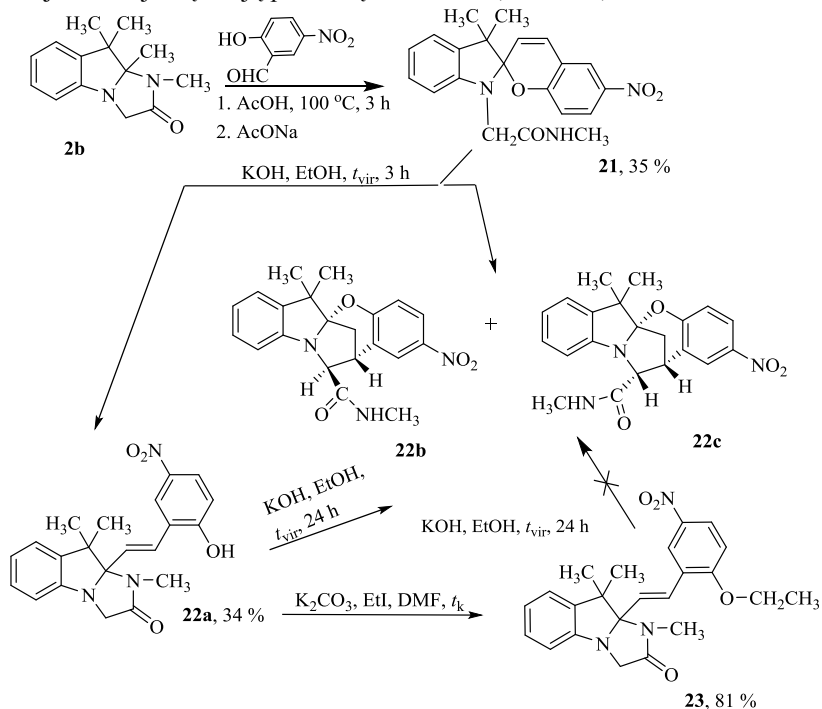
Atliktas junginių **18**, **19a–c** žybsnio fotolizės eksperimentas parodė, jog fotochemiškai sužadinus šiuos junginius nanosekundiniu lazeriu, generuojama spalvotoji jų forma. Tai iliustruoja sugerties spektruose matoma atsiradusi nauja sugerties juosta regimojoje dalyje ($\lambda = 440\text{--}450\text{ nm}$). Relaksacijos trukmės reikšmės parodė, jog fotoindukuotos spalvotosios formos labai greitai grįžta į pradinę būseną ir tirtų junginių **18**, **19a–c** relaksacijos trukmė yra 22–31 ns. Remiantis gautais žybsnio fotolizės eksperimento rezultatais prieita prie išvados, jog karboksamido grupės modifikavimas fotochrominėms savybėms įtakos neturi, tokiu būdu modifikuotus junginius galima toliau pritaikyti polimerinėse matricose ir kt.

Toliau darbe buvo siekiama atlikti karboksamido grupės transformaciją turint ne naftoksazepino, o benzoksazepino darinius. Šiuo tikslu pirmiausiai kondensuojant atitinkamą indoloną **2b** su 2-hidroksi-5-nitrobenzaldehydu buvo gautas spirobenzopyranas **21** (9 schema). Jo ¹H BMR spektre būdingi dubletai ties 5,84 m.d. ir 6,94 m.d. (³J = 10,3 Hz) priskirti eteno protonams, išsidėsčiusiems *cis*-padėtyje. Junginį **21** veikiant KOH etanolio virimo temperatūroje, įvyko pergrupavimo reakcija ir susidarė trijų produktų mišinys: stireninio junginio **22a** ir izomerų *trans*-**22b** bei *cis*-**22c** (9 schema). Abiejų izomerų *cis/trans* sulaikymo

koeficiento vertės buvo artimos viena kitai ($R_f = 0,34$ *trans*-izomero ir $R_f = 0,32$ *cis*-izomero), taip pat izomerai labai prastai tirpo nepoliniuose tirpikliuose, todėl jų atskirti kolonėline chromatografija nepavyko. Iš ^1H BMR spektro integralinės kreivės apskaičiuota, jog mišinį sudaro 80 % *trans*-izomero ir 20 % *cis*-izomero.

Stireninį darinį **22a** veikiant KOH etanolio virimo temperatūroje 24 h, buvo vėl gautas diastereomerinių izomerų *trans*-**22b** ir *cis*-**22c** mišinys. Iš ^1H BMR spektro nustatyta, jog šiuo būdu susidariusio mišinio santykis 1,2/1 = *trans*-**22b**/*cis*-**22c**.

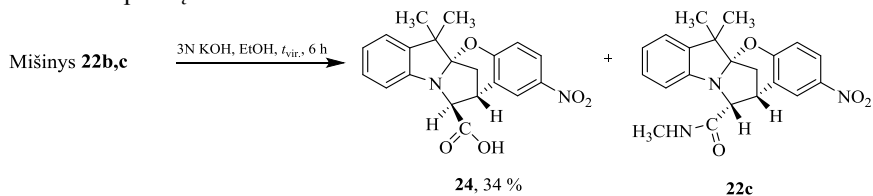
Stireninio darinio **22a** hidroksigrupę pakeitus etoksigrube, gautas junginys **23**. Jį buvo bandoma pergrupuoti kaitinant etanolyje, veikiant šarmu, tačiau reakcijos metu jokių naujų produktų nesudarė (9 schema).



9 schema

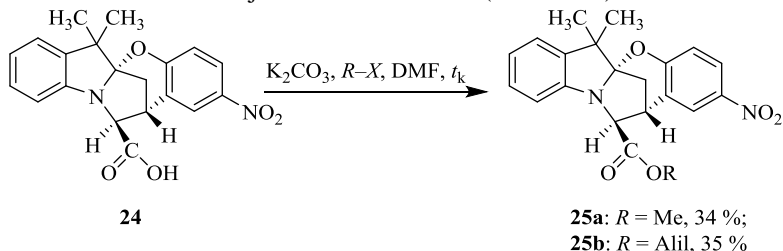
Kadangi vykdant oksazepin[3,2-*a*]indolo darinio *cis*-**7b** hidrolizę, reakcija nevyko, buvo bandoma atlikti selektyvią izomerų mišinio *trans*-**22b** ir *cis*-**22c** hidrolizę (10 schema). Pirmiausiai mišinys etanolyje buvo kaitinamas, esant virimo temperatūrai 6 h, veikiant 3N KOH. Pasibaigus reakcijai, mišinys neutralizuotas 10 % HCl tirpalu iki neutraliosios terpės, apdorotas ir gauta bei

išskirta hidrolizinta *trans*-karboksirūgštis **24**, o izomeras *cis*-**22c**, kaip ir tikėtasi, išskirtas nepakitęs.



10 schema

Išskirta karboksirūgštis **24** toliau buvo modifikuota į esterius **25a,b**, alkilinant atitinkamai metiljodidu ar alilbromidu (11 schema).

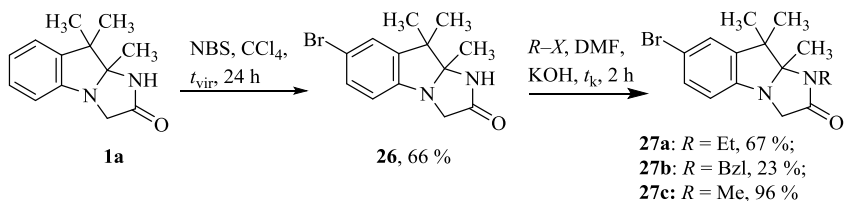


11 schema

2.8. Metanoindolo[2,1-*b*][1,3]benzoksazepino darinių, turinčių brom-, fenilpakaitus, sintezė

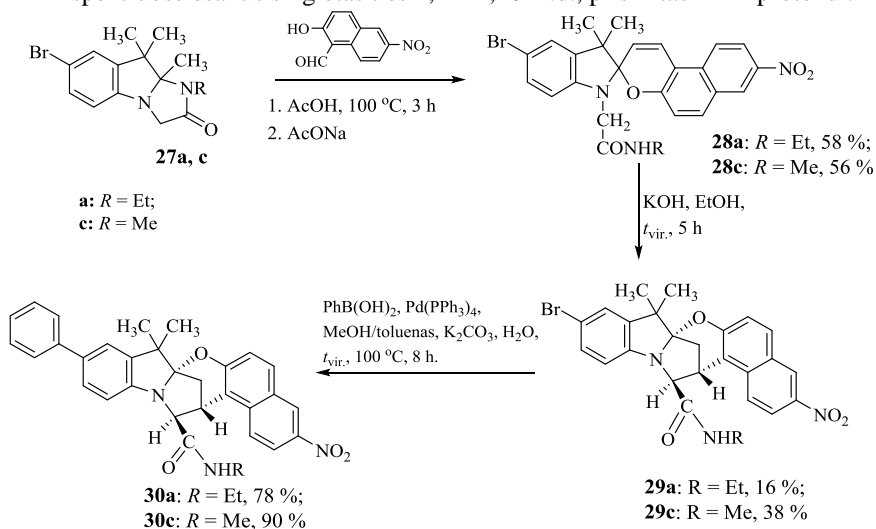
Diastereomeriniai 2-nitro-5a,13-metanoindolo[2,1-*b*][1,3]benzoksazepino dariniai charakterizuojami kaip ultragreiti fotochrominiai jungtukai, jų relaksacijos trukmė yra 10–31 ns. Kiekvienas papildomai į indolo žiedo C-5 padėtį įvestas pakaitas turi įtakos produkto fotochrominėms savybėms: relaksacijos trukmei, sužadintosios būsenos sugerties maksimumui ir kt., todėl įvedant tam tikrą pakaitą į indolo žiedo 5-padėtį, galima valdyti reakcijas ir gauti numatomomis savybėmis pasižyminčius produktus.

Darbo metu pasirinktas brompakaito ir fenilpakaito įvedimas į 2-nitro-5a,13-metanoindolo[2,1-*b*][1,3]benzoksazepino heterociklo sistemą. Reikalingi pradiniai junginiai 7-brom-1-alkilimidazo[1,2-*a*]indolonai **27a–c** buvo gauti pirmiausiai junginį **1a** veikiant *N*-brosuksinimidu anglies tetrachloride. Įvykus reakcijai, susidaręs produktas **26** toliau alkilintas etiljodidu, benzilchloridu ar metiljodidu dimetilformamide, veikiant KOH ir gauti bei išskirti atitinkamai alkilinti junginiai **27a–c** (12 schema).



12 schema

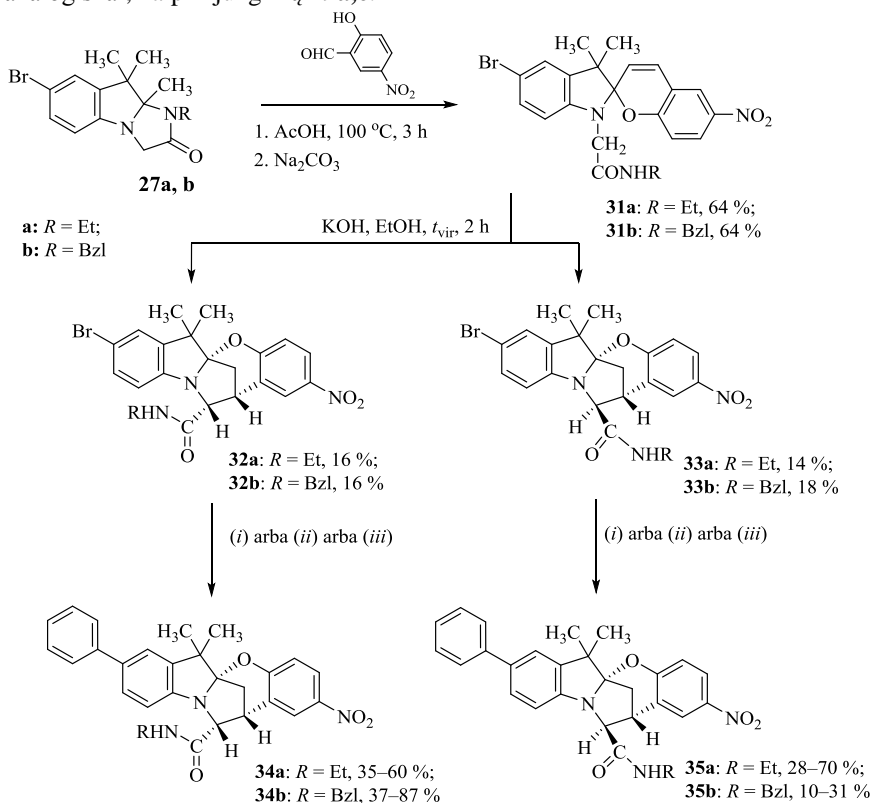
Kondensuojant 7-brom-1-alkylimidazo[1,2-*a*]indolonus **27a,c** su 2-hidroksi-6-nitro-1-naftaldehidu acto rūgštyje, gauti 5'-brom-6-nitrospiro[chromen-2,2'-indolai] **28a,c** (13 schema). Šių junginių struktūrą patvirtina ^1H BMR spektruose esantys dubletai ties 5,84 m.d. ir 7,62 m.d., priklausantys *cis*-eteno protonams ($^3J = 10,4 \text{ Hz}$) bei ^{13}C BMR spektruose esantis būdingas C-spiro signalas ties 105,1 m.d. Spiroaftopiraniui **28a,c** toliau buvo kaitinami etanolyje, veikiant KOH ir įvykus intramolekulinei ciklizacijai gauti bei išskirti *trans*-izomerai **29a,c** (13 schema). Susidariusių izomerų struktūrą įrodo ^1H BMR spektruose esantis singletas ties 4,41–4,46 m.d., priskirtas 14-H protonui.



13 schema

Susintetinti brompakaitą turintys metanonaft[1',2':6,7][1,3]oksazepin[3,2-*a*]indolai **29a,c** toliau buvo panaudoti Suzuki–Miyaura kryžminio jungimo reakcijoje su fenilboro rūgštimi, kaip katalizatorių naudojant paladžio trifenilfosfiną $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (13 schema). Susidariusių produktų **30a,c** struktūra patvirtinta BMR spektroskopijos ir HRMS tyrimo duomenimis.

Analogiška sintezė buvo atlikta kondensuojant junginius **27a,b** su 2-hidroksi-5-nitrobenzaldehydu acto rūgštyje. Apdorojus reakcijos mišinį natrio karbonato tirpalu gauti ir išskirti 5'-bromo-6-nitrospiro[chromen-2,2'-indolai] **31a,b** (14 schema). Junginio **31a** ¹H BMR spektre buvo matomi du dubletai atitinkamai ties 5,80 m.d. ir 6,97 m.d. (³J = 10,4 Hz), patvirtinantys *cis*-eteno protonų išsidėstymą. Šie chromenai toliau buvo pergrupuoti, kaitinant juos etanolyje, veikiant KOH. Įvykusios intramolekulinės ciklizacijos produktai – diastereomerinių izomerų poros *cis*- ir *trans*-8-bromo-2-nitro-5a,13-metanoindolo[2,1-*b*][1,3]benzoksazepinai **32a,b** bei **33a,b** (14 schema). Remiantis BMR spektrų rezultatais, junginių **32a,b** ir **33a,b** struktūra buvo įrodyta analogiškai, kaip ir junginių **29a,c**.



Reakcijos sąlygos: (i) PhB(OH)₂, Pd(PPh₃)₄, 2M K₂CO₃, Tol/MeOH = 2/1 (v/v), *t*_{vir}, 8 h; (ii) PhB(OH)₂, Pd(PPh₃)₄, 2M K₂CO₃, Tol/MeOH=2/1 (v/v), MW 150 W, 100 °C, 30 min, Ar atm; (iii) PhB(OH)₂, Pd(CH₃COO)₂, Cs₂CO₃, EtOH, MW 50 W, 100 °C, 30 min, Ar atm.

14 schema

Turint bromintus darinius **32a,b** ir **33a,b** buvo vykdoma paladžio katalizuojama kryžminio jungimo reakcija (14 schema). Jos metu susidarė produktai *cis*-**34a,b** ir *trans*-**35a,b**, kurių struktūros įrodytos atlikus BMR spektrų duomenų bei HRMS spektrų analizę. Paladžio katalizuojamas kryžminis jungimas buvo atliktas esant keletui skirtingų reakcijos sąlygų, nurodytų 1 lentelėje. Reikia pažymėti, jog kaip katalizatorių naudojant paladžio acetatą produktai susidarė mažesnėmis išeigomis nei reakcijas katalizuojant paladžio trifenilfosfinu. Taip pat reakcijų mišinių kaitinimą atliekant alyvos vonioje, tirpiklio virimo temperatūroje, produktų susidarymo trukmė buvo 8 h, o sintezę atliekant mikrobangų reaktoriuje trukmė sumažėjo iki 30 min.

1 lentelė. Pd-katalizuojamo kryžminio jungimo reakcijos sąlygos

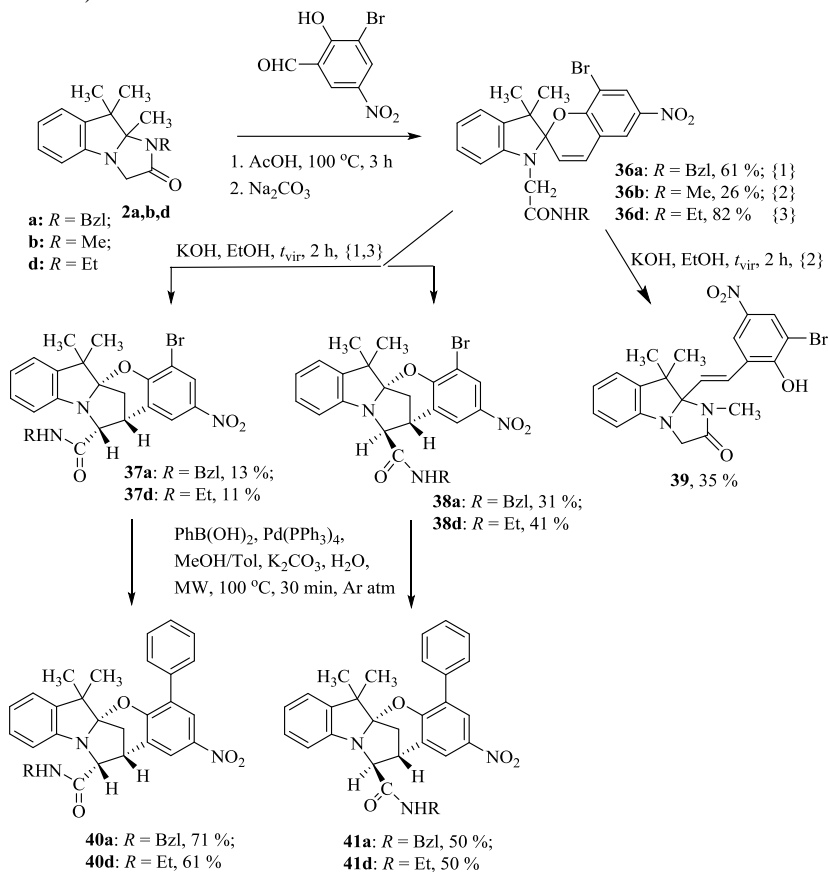
Eil. nr.	Junginys	Išiga, % (Metodas A: PhB(OH) ₂ , Pd(PPh ₃) ₄ , <i>t</i> _{vir} , 8 h)	Išiga, % (Metodas B: PhB(OH) ₂ , Pd(PPh ₃) ₄ , MW, 30 min)	Išiga, % (Metodas C: PhB(OH) ₂ , Pd(CH ₃ COO) ₂ , MW, 30 min)
1	<i>cis</i> - 34a	57	60	35
2	<i>trans</i> - 35a	70	67	28
3	<i>cis</i> - 34b	87	84	37
4	<i>trans</i> - 35b	31	26	10

Tikslinių produktų 4-fenil-2-nitro-5a,13-metanoindolo[2,1-*b*][1,3]benzoksazepinų *cis*-**40a,d** ir *trans*-**41a,d** sintezė pavaizduota 15 schemeje. Pirmiausia pradiniai imidazo[1,2-*a*]indolonai **2a,b,d** buvo susintetinti pagal žinomą metodiką [30]. Juos sukondensavus su 3-bromo-2-hidroksi-5-nitrobenzaldehydu, kaitinant ledinėje acto rūgštyje, vėliau reakcijos mišinį apdorojus natrio karbonato tirpalu, buvo gauti ir išskirti 8-bromo-3',3'-dimetil-6-nitrospiro[chromen-2,2'-indolai] **36a,b,d**. Kaip pavyzdys pateikto junginio **36d** ¹H BMR spektre matyti du dubletai, atitinkamai ties 5,84 m.d. ir 6,94 m.d. (³*J* = 10,3 Hz), patvirtinantys eteno protonų *cis*-išsidėstymą spiro sistemoje.

Kaitinant 8-bromo-3',3'-dimetil-6-nitrospiro[chromen-2,2'-indolus] **36a,d** su kalio hidroksidu etanolyje, susidarė ir buvo išskirti izomerai *cis*-**37a,d** bei *trans*-**38a,d** (15 schema). Šių izomerų struktūra patvirtinta BMR spektroskopijos metodais. Kaip pavyzdį pateikiant junginį *cis*-**37d**, jo ¹H BMR spektre buvo matyti dubletas ties 3,98 m.d. (*J* = 4,9 Hz), priskiriamas 12-H protonui ir patvirtinantis molekulės *cis*-konfigūraciją, o junginio *trans*-**38d** 12-H protono signalas identifiktuotas kaip singletas ties 4,35 m.d., būdingas *trans*-izomerams [29, 31].

Vykdamas pergrupavimo reakciją, chromen-2,2'-indolas **36b** buvo kaitinamas su kalio hidroksidu etanolyje, tačiau šios reakcijos produktas buvo gauta stireninė junginio forma **39** (15 schema).

Paladžio katalizuojamos Suzuki–Miyaura kryžminio jungimo reakcijos buvo tirtos kaip pradinius junginius naudojant izomerus *cis*-**37a,d**. Iš ankstesnių darbe gautų rezultatų pasirinktos optimalios tokiems junginiams reakcijos sąlygos. Tokiu būdu izomerai *cis*-**37a,d** buvo veikiami fenilboro rūgštimi metanolio/tolueno mišinyje, kaip bazę naudojant 2M K₂CO₃ vandeninį tirpalą, kaip katalizatorių paladžio trifenilfosfiną, reakciją vykdant mikrobangų reaktoriuje (150 W), 100 °C temperatūroje, argono inertinėje aplinkoje. Gauti ir išskirti produktai *cis*-**40a,d**, kurių struktūros įrodytos BMR spektrais bei HRMS eksperimento rezultatais. Analogiškomis sąlygomis buvo atliktos ir izomerų *trans*-**38a,d** kryžminio jungimo reakcijos. Jų metu gauti produktai *trans*-**41a,d** (15 schema).



15 schema

2.9. 5a,13-Metanoidolo[2,1-b][1,3]benzoksazepinų 34a, 35a, 40d, 41d optinių savybių tyrimas

Darbe buvo tikslinga ištirti ir palyginti vienodos struktūros junginių, besiskiriančių tik fenilpakaito padėtimi, optines savybes. Tuo tikslu išmatuoti 4-fenil- ir 8-fenilpakaitus turinčių junginių **34a**, **35a**, **40d**, **41d** tirpalų acetonitrile UV–RŠ spektrai. Junginio *trans*-**35a** sugerties spektre buvo matyti maksimumas ties 306 nm, priskiriamas 4-nitrofenoksi- dalies $S_0 \rightarrow S_1$ elektronų šuoliui, ir tai atitinka 4-nitroanizolo nuostoviosios būsenos maksimumą [26, 32]. Junginio *trans*-**41d** atveju atitinkamas sugerties maksimumas batochromiškai pasislinkęs per 24 nm. Junginių *cis*-**34a** ir *cis*-**40a** nuostoviosios būsenos sugerties spektruose buvo užfiksuota ta pati tendencija.

Kai į junginių *cis*-**34a** ir *trans*-**35a** tirpalus buvo įlašintas tetrabutilamonio hidroksido (TBAOH, 1M tirpalas metanolyje) perteklius, užfiksuotuose UV–RŠ sugerties spektruose buvo matoma nauja sugerties juosta ties 430 nm, būdinga spalvotajam produktui – nitrofenoliato chromoforui [32]. Junginius *cis*-**40d** ir *trans*-**41d** paveikus tokiu pačiu kiekiu TBAOH, sugerties spektruose buvo stebimas naujas maksimumas ties 445 nm. Šis 15 nm batochrominis poslinkis gali būti paaiškintas dėl ilgesnės konjuguotos dvigubųjų ryšių sistemos nitrofenoliato chromofore, turinčiame fenilpakaitą. Spalvotosios formos generavimas veikiant stipriai bazei gali būti pagrįstas hidroksigrupės prisijungimu prie indolo α -anglies atomo, vykstant žiedo atsidadymui, kadangi yra žinoma iš anksčiau, jog 1,2,3,3-tetrapakeistas indolio druskas paveikus bazėmis, susiformuoja pseudobazės [33].

Chemiškai atidarytų nuostoviosios būsenos izomerų sugerties maksimumų duomenys buvo panaudoti skaičiuojant molinius ekstinkcijos koeficientus, kvantines išeišgas. Tirtų junginių chemiškai atidarytų formų moliniai ekstinkcijos koeficientai buvo lyginamai panašūs ($26\text{--}38\text{ mM}^{-1}\text{ cm}^{-1}$).

Produktų **34a**, **35a**, **40d**, **41d** atliktas žybsnio fotolizės eksperimentas*. Nanosekundiniu lazeriu paveikus junginių tirpalus acetonitrile, išmatuotuose jų UV–RŠ sugerties spektruose buvo stebima viena sugerties juosta regimojoje spektro dalyje. Junginio *cis*-**40d** fotochemiškai sužadintos būsenos sugerties maksimumas yra ties 460 nm ir yra artimas chemiškai atidaryto 2-fenil-4-nitrofenoliato chromoforo nuostoviosios būsenos sugerties maksimumui $\lambda = 445$ nm. Relaksacijos trukmės rezultatai parodė, kad junginio *cis*-**40d** fotochemiškai sužadintos būsenos terminis grįžimas į pradinę yra labai greitas ir trunka 14 ns. Izomero *cis*-**34a** atveju sužadintosios būsenos sugerties spektre užfiksuota sugerties juosta ties vos 400 nm ir kita labai išplatėjusi sugerties juosta, kurios centras yra ties 640 nm, tačiau apimanti nuo 500 nm iki 750 nm intervalą. Panaši elgsena fenil-pakeistiems indolo[2,1-b][1,3]benzoksazinams buvo aprašyta literatūroje [32]. Tokių nebūdingų sugerties juostų priežastis galėtų būti radikalinė

* Fotochromizmo tyrimai atlikti VU Lazerinių tyrimų centre.

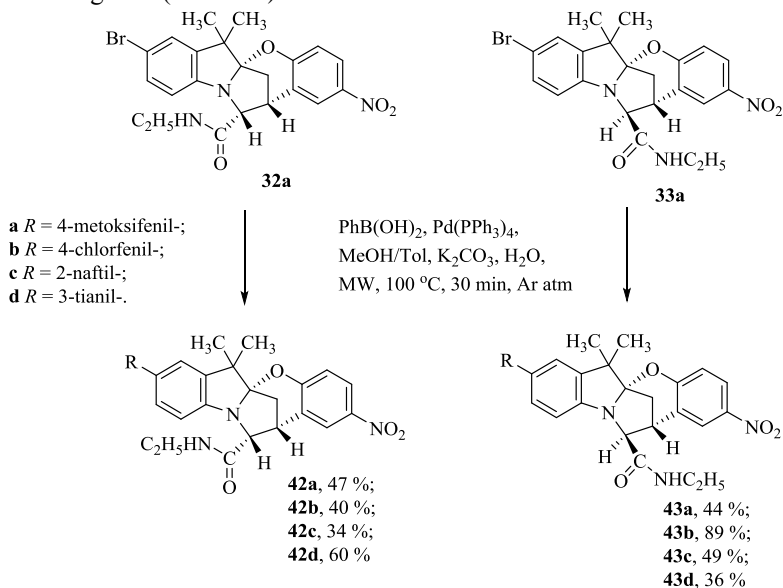
fotojonizacija, tripletinės būsenos arba tam tikrų, mažesne tikimybe fotocheminio sužadavimo metu susidarančių šalutinių kompozitų sugerties maksimumai.

Fotocheminių reakcijų kvantinės išeigos buvo apskaičiuotos pagal žinomą metodiką [31], panaudojant chemiškai sužadintų būsenų sugerties maksimumų molinių ekstinkcijos koeficientų reikšmes. Ištirtų junginių **35a**, **40d** ir **41d** kvantinės išeigos siekė ~6 %, o junginiui *cis*-**34a** ji buvo 24 %. Produktų relaksacijos trukmė labai trumpa – 11–15 ns.

Junginių **34a**, **35a**, **40d** ir **41d** fotostabilumo tyrimas buvo atliktas jų tirpalus acetonitrile (1,35 mL) veikiant nanosekundinio lazerio spinduliuote (355 nm, 3,5 mJ). Gautose kreivėse fiksuojama reikšmė ties 20 % amplitudės sumažėjimu ($A/A_0 = 0,8$). Susintetinti fotochromai **34a**, **35a**, **40d** ir **41d** pasižymėjo gerais fotostabilumo rodikliais, rezultatai parodė, kad tirpalas degraduoja po 9000–13 000 persijungimo ciklų.

2.10. Pd-katalizuojamos kryžminio jungimo reakcijos su įvairiomis boro rūgštimis

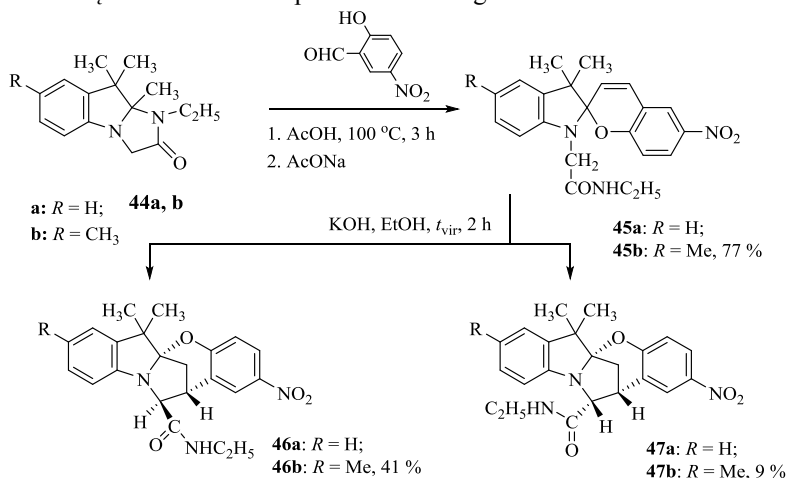
Sėkmingai anksčiau darbe įvykdžius 5a,13-metanoindolo[2,1-*b*][1,3]benzoksazepinų kryžminio jungimo reakcijas su fenilbora rūgštimi, toliau buvo tirtas pasirinktų izomerų *cis*-**32a** ir *trans*-**33a** kryžminis jungimas su įvairius pakaitus turinčiomis boro rūgštimis, kaip pavaizduota 16 schemeje. Gauti ir išskirti nauji produktai *cis*-izomerai **42a-d** ir *trans*-izomerai **43a-d** susidarė geromis išeigomis (36–89 %).



16 schema

2.11. 2-Nitro-5a,13-metanoindolo[2,1-b][1,3]benzoksazepinų, turinčių metilpakaitą indolo žiedo dalyje, sintezė

Organinės chemijos katedroje atliktuose ankstesniuose darbuose [18] buvo įvykdyta 1-etilimidazo[1,2-*a*]indolono **44a** kondensacija su 2-hidroksi-5-nitrobenzaldehydu, gaunant 6-nitrospiro[chromen-2,2'-indolą] **45a**. Gautasis junginys buvo pergrupuotas kaitinant jo tirpalą etanolyje su kalio hidroksidu ir gautas diastereomerų *trans*- ir *cis*-2-nitro-5a,13-metanoindolo[2,1-*b*][1,3]benzoksazepinų mišinys **46a** ir **47a** (17 schema). Šie junginiai buvo pakartotinai susintetinti, iširtos jų fotochrominės savybės ir iš užaugintų izomerų monokristalų atlikta struktūras patvirtinanti rentgeno struktūrinė analizė*.



17 schema

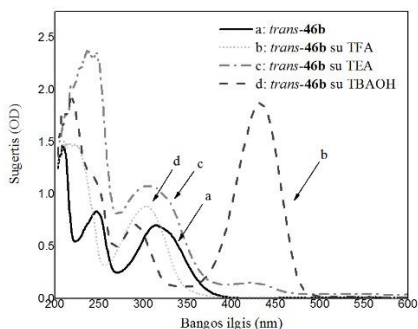
Nauji junginiai **46b** ir **47b** buvo susintetinti analogiškai kaip ir junginiai **46a** bei **47a** (17 schema). Kondensuojant pradinį junginį **44b** su 2-hidroksi-5-nitrobenzaldehydu gautas 6-nitrospiro[chromen-2,2'-indolas] **45b**. Atlikus gautojo junginio reciklizaciją etanolyje, veikiant kalio hidroksidu, gauti ir po apdoravimo išskirti tiksliniai junginiai **46b** bei **47b**. Junginio **46b** ¹H BMR spektre esantis singletas ties 4,33 m.d. (³J_{12,13} = 0 Hz) priklauso 12-H protonui ir patvirtina protonų *trans*-išsidėstymą. Atitinkamai junginio **47b** ¹H BMR spektre esantis dubletas ties 3,90 m.d. (³J_{12,13} = 4,0 Hz), priklausantis 12-H protonui, įrodo molekulės *cis*-konfigūraciją. Junginių **46b** ir **47b** ¹³C BMR spektruose būdingas ketvirtinės anglies (C_{5a}-O) signalas yra atitinkamai ties 109,4 m.d. ir ties 113,3 m.d.

* Rentgeno struktūrinė analizė atlikta Rygos technikos universiteto Organinės sintezės institute.

2.12. 5a,13-Metanoindolo[2,1-b][1,3]benzoksazepinų *trans*-46a ir *cis*-47a žiedo transformacijos

Junginių *trans*-46b ir *cis*-47b tirpalų acetonitrile nuostoviosios būsenos sugerties spektrai buvo išmatuoti kambario temperatūroje. Junginio *trans*-46b UV–RŠ sugerties spektre matomas maksimumas ties 315 nm (4 pav.) atitinka 4-nitrofenoksi- dalies $S_0 \rightarrow S_1$ elektronų šuolį ir iš esmės yra panašus į nesužadintosios būsenos 4-nitroanizolo absorbcijos juostą [34, 26]. Junginio *cis*-47b atveju atitinkama sugerties juosta nežymiai hipsochromiškai pasislinkusi per 5 nm. Junginių 46a ir 47a nuostoviosios būsenos UV–RŠ sugerties spektrai analogiškai aptartiesiems. Čia *trans*-46a sugerties maksimumas užfiksuotas ties 322 nm, o *cis*-47a ties 317 nm.

Junginius 46a,b ir 47a,b, ištirpintus acetonitrile, paveikus tetrabutilamoniohidroksido (TBAOH) pertekliumi, labai greitai susiformavo spalvotasis produktas. Jo sugerties maksimumas ties 430 nm būdingas 4-nitrofenoliato chromoforams [35]. Kaip pavyzdys pateiktas junginio *trans*-46b UV–RŠ sugerties spektras (4 pav.), kuriame matyti chemiškai atidaryto produkto intensyvi sugerties juosta regimojoje spektro dalyje (b kreivė). Tačiau į *trans*-46b tirpalą acetonitrile pridėjus nenukleofilinės bazės trietilamino (TEA), ties 430 nm matoma labai mažo intensyvumo sugerties juosta (4 pav., c kreivė). Taigi susidariusi spalvotoji forma gali būti junginys 48, pavaizduotas 18 schemeje.



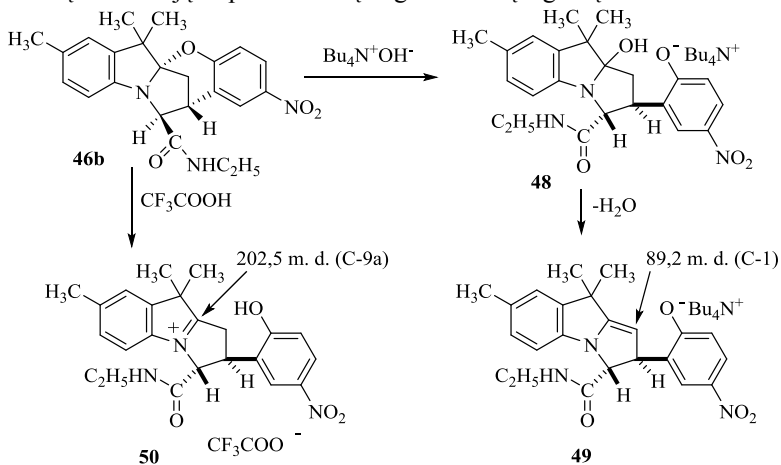
4 pav. Junginio *trans*-46b sugerties spektrai acetonitrile (a kreivė: *trans*-46b acetonitrile, b kreivė: *trans*-46b su TBAOH, c kreivė: *trans*-46b su TEA, d kreivė: *trans*-46b su TFA)

Junginį *trans*-46b ištirpinus deuteriuotame acetonitrile ir pridėjus TBAOH, nedelsiant užrašytuose jo BMR spektruose buvo matyti du beveik vienodo intensyvumo signalų rinkiniai santykiu 1:1, priskirti minėtajai pseudobazei 48 ir jos dehidratavimo produktui 2,9-dihidro-3*H*-pirolo[1,2-*a*]indol-3-karboksamidui (49) (18 schema). Produktų mišinio ^{13}C BMR spektre esantis signalas ties 111,9 m.d. priskirtas junginio 48 C-9a ketvirtinei angliai, sudarančiai ryšį su hidroksigrupe, o signalas ties 89,2 m.d. identifiktuotas kaip junginio 49 β -anglies

(C-1) enamino dalyje. Atliktas minėto mišinio masių spektrometrijos (neigiama jonizacija) eksperimentas parodė taip pat esant dviem pagrindinėms smailėms. Junginio **48** anijonui priklauso smailė m/z 424,05 (apskaičiuota m/z 424,19) bei antroji m/z 406,05 (62 % intensyvumo), priskirta anijonui **49** (apskaičiuota masė m/z 406,18).

To paties produktų mišinio BMR spektrus pakartotinai užrašius po 72 valandų (bandinys laikytas kambario temperatūroje), gautuose spektruose jau dominavo junginio **49** signalai, o junginio **48** signalai buvo kur kas mažesnio intensyvumo. Tai gali būti paaiškinama dėl vandens molekulės eliminavimo iš nestabilios pseudobazės.

Junginį *trans*-**46b** ištirpinus acetonitrile, kambario temperatūroje paveikus šviežiai maltu kalio hidroksidu (3 ekvivalentais) ir sausai išgarinus tirpiklį, liekaną ištirpinus deuteriuotame acetonitrile, buvo užrašyti BMR spektrai, patvirtinantys susiformavusio sąlygiškai stabilaus ciklinio enamino **49** struktūrą. Dvidimensiniame ^1H , ^{13}C heterokoreliaciniame spektre matyti būdingi signalai: pirolino žiedo dubletas ties 3,96 m.d. ($J = 5,6$ Hz, 3-H), dubletas ties 4,53 m.d. ($J = 2,4$ Hz, 1-H) ir dubleto dubletas ties 4,62 m.d. ($J = 5,6$ Hz, 2,4 Hz, 2-H), kurie rodė aiškia koreliaciją tarp atitinkamų anglies atomų signalų.



18 schema

Yra žinoma, jog 5a,13-metanoindolo[2,1-*b*][1,3]benzoksazepino darinius paveikus stipriomis protolitinėmis rūgštimis, tokiomis kaip perchlorato ar tetrafluorboro rūgštimis, įvyksta heterolitinis C–O ryšio skilimas, susidarant pirolo[1,2-*a*]indolio druskoms [33].

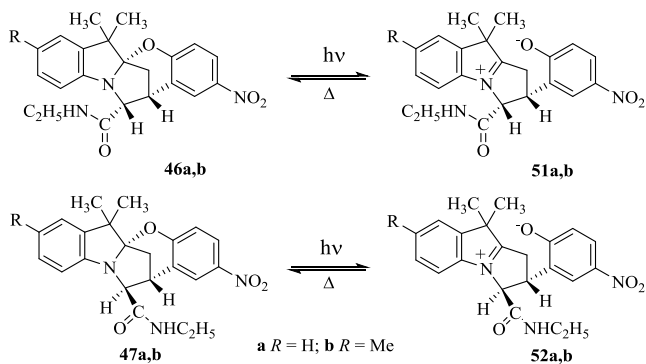
Junginys *trans*-**46b** buvo ištirpintas deuteriuotoje trifluoroacto rūgštyje (TFA-*d*), ir užrašyti ^{13}C BMR spektro signalai įrodė biciklinės žiedo sistemos skilimą bei katijono **50** susiformavimą (18 schema). Signalas ties 202,5 m.d.

priskirtas C-9a anglies atomui, o trys pirolo žiedo anglių signalai užfiksuoti ties 35,2 m.d. (C-1), 49,1 m.d. (C-2) ir 70,6 m.d. (C-3).

Į junginio *trans*-**46b** tirpalą acetonitrile įlašinus TFA ir išmatavus jo UV–RŠ sugerties spektrus, buvo matyti sugerties maksimumas ties 305 nm (4 pav., d kreivė), kuris yra hipsochromiškai pasislinkęs per 10 nm nuo pradinio junginio *trans*-**46b** gryname acetonitrile. Tai gali būti priskirta formos **50** 4-nitrofenolio chromoforo $S_0 \rightarrow S_1$ elektronų šuoliui.

2.13. 5a,13-Metanoindolo[2,1-*b*][1,3]benzoksazepinų *trans*-**46a** ir *cis*-**47a** fotochrominių savybių tyrimo rezultatai

Junginių *trans*-**46a,b** ir *cis*-**47a,b** fotochrominės savybės buvo ištirtos žybsnio fotolizės eksperimento metu*. Visais atvejais molekulės fotochemiškai sužadinus nanosekundinio lazerio impulsu, elektromagnetiniame spektre buvo stebima sugerties juosta regimosios šviesos diapazone. Raymo ir kt. savo darbuose yra publikavę, jog lazerio impulsu fotochemiškai sužadinus indolo[2,1-*b*][1,3]benzoksazinas, indukuojama spalvotoji forma su būdingu sugerties maksimumu ties 440 nm [26, 32]. Tai paaiškinama cviterjoninio 4-nitrofenoliato chromoforo formavimusi. Lazerio impulsu indukuotų junginių *trans*-**46a,b** ir *cis*-**47a,b** spalvotosios formos sugerties maksimumai siekė 450–480 nm, sužadintosios būsenos atitinka struktūras **51a,b** ir **52a,b** kaip pavaizduota 19 schemeje.



19 schema

Iš kinetinių kreivių, užfiksuotų esant skirtingam bangos ilgiui, matyti, jog atvirosios formos izomerai susiformuoja sužadavimo impulso metu (per ~3,5 ns). Visais atvejais sugertis mažėja monoeksponentiškai, kaip ir atvirosios formos izomerai *trans*-**51a,b** bei *cis*-**52a,b** termiškai grįžta į pradinę būseną *trans*-**46a,b**

* Fotochromizmo tyrimai atlikti VU Lazerinių tyrimų centre.

bei *cis*-**47a,b**. Šis terminis grįžimas vyksta labai greitai, tirtų junginių relaksacijos trukmė ~10 ns. *Cis*-izomerų relaksacijos trukmė trumpesnė (6–10 ns) lyginant su *trans*-izomerų (8–13 ns), o produktų, turinčių metilpakaitą indolo žiede, dar trumpesnė, lyginant su junginiais be pakaito. Dėl metilpakaito elektrononorinių savybių, ši grupė indolo žiede destabilizuoja fotoindukuotąsias formas (**51b**, **52b**) ir pagreitina 3,4-dihidro-2*H*-pirano žiedo užsidarymą.

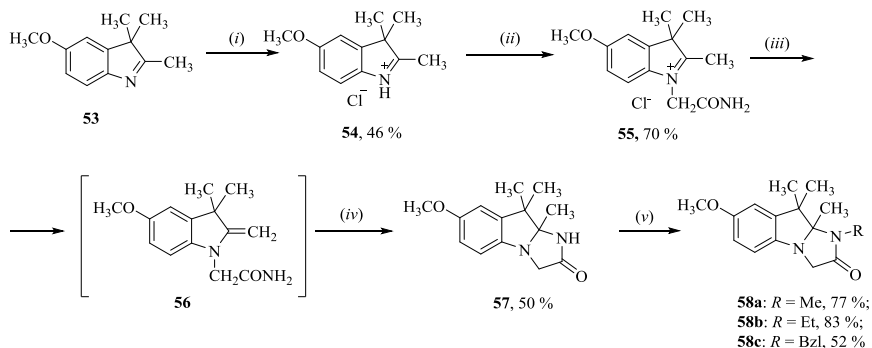
Fotochrominių reakcijų kvantinės išieigos buvo apskaičiuotos pagal žinomą metodiką [26] ir jų reikšmės izomerams *trans*-**46a,b** bei *cis*-**47a,b** siekė 8,6–11,1 %.

Junginių *trans*-**46a,b** bei *cis*-**47a,b** fotostabilumas buvo išmatuotas jų tirpalus acetonitrile paveikus lazerio impulsais (355 nm, 3 mJ). Gautose kreivėse fiksuojama reikšmė ties 20 % amplitudės sumažėjimu ($A/A_0 = 0,8$). Susintetinti fotochromai *trans*-**46a,b** ir *cis*-**47a,b** pasižymėjo puikiais fotostabilumo rodikliais, rezultatai parodė, kad tirpalas degraduoja daugiau nei po 15 200–31 000 persijungimo ciklų.

2.14. 2-Nitro-5a,13-metanoindolo[2,1-*b*][1,3]benzoksazepinų, turinčių metoksipakaitą indolo žiedo dalyje, sintezė ir tyrimas

Šiame darbe buvo pademonstruota, jog pakaitas, esantis indolo žiedo dalyje, turi įtakos produkto fotochrominėms savybėms, taip pat buvo minėta, kad įvedant pakaitus galima valdyti reakcijas, todėl toliau siekiant gauti dar greitesnius fotochrominius junginius buvo pasirinktas metoksipakaitas. Pirmiausiai pagal žinomą metodiką [37] susintetintas 5-metoksi-2,3,3-trimetil-3*H*-indolas (**53**) ir pervestas į stabilią druskos formą **54** (20 schema). Alkilinant suneutralintą **54** formą α -chloracetamidu, gautas *N*-karbamoilmetilpakaitą turintis indolio chloridas **55**. Jo ciklizacija per tarpinį enamimą **56** vykdyta acto rūgšties ir etanolio mišinyje. Apdorojus reakcijos mišinį natrio karbonatu, gautas ciklinis imidazo[1,2-*a*]indolonas **57**, kurį sualkilinus metiljodidu, etiljodidu ar benzilchloridu dimetilformamide, veikiant bazei, gauti atitinkami alkilinti produktai **58a–c**.

Junginių **58a,b** kondensacija su 2-hidroksi-6-nitro-1-naftaldehidu vykdyta acto rūgštyje. Pasibaigus reakcijai, mišinys apdorotas natrio acetato 5 % vandeniniu tirpalu ir gauti bei išskirti 8-nitrospiro[benz[*f*]chromen-3,2'-indolai] **59a,b** (21 schema). Šių junginių struktūrą patvirtina ¹H BMR spektre esantis etenio fragmento dubletas ties 5,87–5,88 m.d. (³*J* = 10,5 Hz junginiui **59a** ir ³*J* = 10,4 Hz junginiui **59b**), įrodantis pirano žiedo protonų *cis*-išsidėstymą. ¹³C BMR spektruose būdingas C-spiro anglies signalas užfiksuotas ties 105,4 m.d.

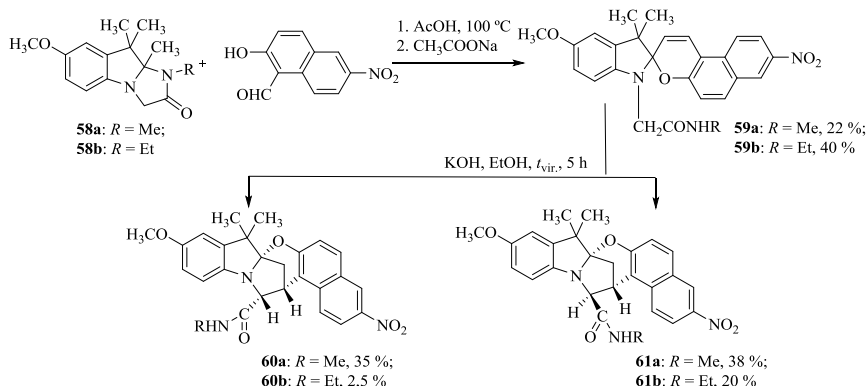


Reagentai ir sąlygos: (i) acetilchloridas, toluenas; (ii) 1. H₂O, Na₂CO₃, t_k, 1 min; 2. α-chloroacetamidas, o-kislenas, 140 °C, 2 h; (iii) H₂O, Na₂CO₃, t_k, 2 min; (iv) acto rūgštis/etanolis, t_{vir}, 15 min, tada H₂O, Na₂CO₃, t_k; (v) KOH, DMF, R-X.

20 schema

Kaip pateikta 21 schemeje, spironaftopiranai **59a,b** buvo kaitinami etanolyje, veikiant kalio hidroksidu ir įvykus intramolekulinei ciklizacijai gauti pergrupuoti 7a,15-metanonaft[1',2':6,7][1,3]oksazepin[3,2-a]indolai **60a,b** ir **61a,b**. Jų struktūros buvo įrodytos remiantis BMR spektroskopijos ir HRMS eksperimento rezultatu duomenimis.

Produktų **60a,b** ir **61a,b** žybsnio fotolizės eksperimento rezultatai parodė, jog šie junginiai yra ultragreitiesi fotochromai, jų relaksacijos trukmė – vos 5 ns*.



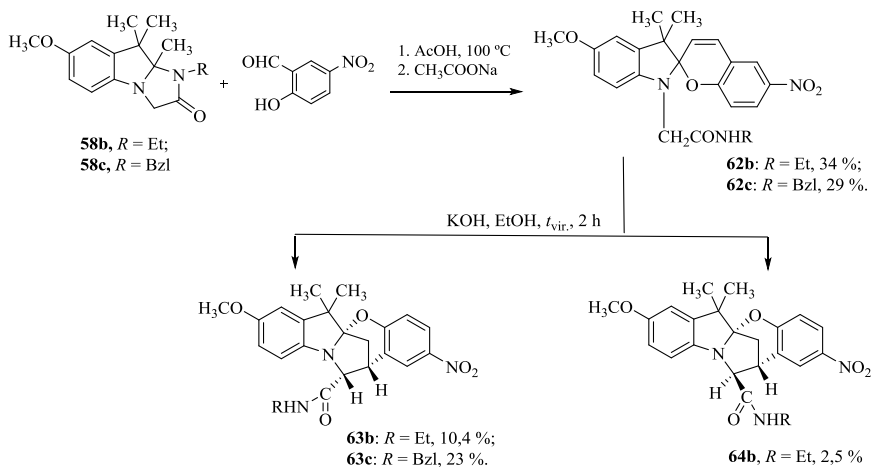
21 schema

Pastebėjus tendenciją, kad 5a,13-metanoindolo[2,1-b][1,3]benzoksazepinų dariniai pasižymi trumpesne relaksacijos trukme nei 7a,15-metanoindolo[2,1-b][1,3]benzoksazepinų dariniai, nuspręsta atlikti karboksamidų **63b,c** ir **64b**

* Fotochromizmo tyrimai atlikti VU Lazerinių tyrimų centre.

sintezę (22 schema). *N*-pakeisti 7-metoksi-imidazo[1,2-*a*]indolonai **58b,c** kondensuoti acto rūgštyje su 5-nitro-2-hidroksibenzaldehidu. Apdorojus reakcijos mišinį natrio acetato 5 % vandeniniu tirpalu, gauti bei išskirti nitrospiro[chromen-2,2'-indol]acetamidai **62b,c**. Įvykdžius jų pergrupavimo reakciją gauti tiksliniai fotochrominiai produktai **63b,c** ir **64b**.

Produktų **63b,c** ir **64b** fotochrominės savybės buvo ištirtos žybsnio fotolizės eksperimento metu*. Rezultatai parodė, jog šių junginių relaksacijos trukmė yra trumpesnė už nanosekundinio lazerio impulso trukmę (< 5 ns). Tai yra bene greičiausi iki šiol susintetinti žinomi fotochromai. Tolimesniam jų ištyrimui planuojama naudoti femtosekundinį lazerį.



22 schema

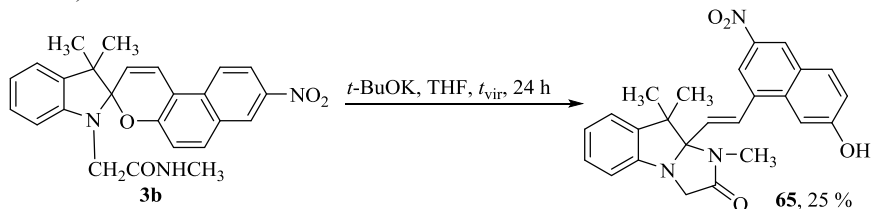
2.15. Nitrospiro[benz[*f*]chromen-3,2'-indolo] **3b** ir nitrospiro[chromen-2,2'-indolo] **45a** pergrupavimo reakcija

Atliekant 6-nitrospiro[chromen-2,2'-indolų], turinčių *N*-metilpakaitą karbamoilmetilgrupėje, pergrupavimo reakcijas buvo gauti ne tik diastereomeriniai *cis/trans* benzoksazepinų dariniai, bet ir stireninės formos junginiai (pergrupuojant junginį **21**, gautos trys formos **22a–c**, o atliekant junginio **36b** reciklizaciją susidarė tik produktas **39**). Manoma, jog taip yra dėl metilgrupės pakaito. Jo buvimas gali sudaryti erdvinius suvaržymus ilido ciklizacijai ir tokiu būdu veikiant bazėms įvyksta tik karbamoilmetilgrupės ciklizacija.

Pergrupuojant naftospiropiranus, turinčius *N*-metilkarbamoilpakaitą, etanolyje, veikiant kalio hidroksidu, stireninių darinių nesusidarė. Todėl išbandytos įvairios pergrupavimo reakcijos sąlygos, atliekant pasirinkto

* Fotochromizmo tyrimai atlikti VU Lazerinių tyrimų centre.

naftospiropirano **3b** reciklizacija. Junginį veikiant kalio *tert*-butoksidu tetrahidrofurane, po 24 h susidarė stireninis produktas **65** (23 schema). Kitomis sąlygomis reakcija išvis nevyko arba įvyko tik pradinio junginio skilimas (2 lentelė).

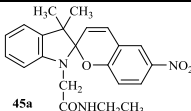
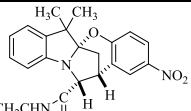


2 lentelė. Junginio **3b** pergrupavimo reakcijos sąlygos

Junginio 3b pergrupavimo reakcijos sąlygos	Pergrupavimo reakcijos rezultatas
KOH (3 ekvivalentai), EtOH, t_{vir} , 5 h	izomerai <i>cis</i> -/ <i>trans</i> - (1/2,5)
KOH (3 ekvivalentai), EtOH, t_k , 48 h	nevyko
Be bazės, EtOH, t_{vir} , 24 h	nevyko
<i>tert</i> -BuOK (1,5 ekvivalento), THF, t_{vir} , 24 h	stireninis darinys
<i>tert</i> -BuOK (5 ekvivalentai), THF, t_{vir} , 12 h	suskilo
NaH (2 ekvivalentai), sausas THF, 72 h	nevyko

Pasirinkto spirobenzopirano **45a** reciklizacijos reakcija taip pat buvo išbandyta įvairiomis sąlygomis, veikiant pradinį junginį skirtingomis bazėmis, keičiant tirpiklį ir kt. (3 lentelė). Nustatyta, jog skirtingo stiprumo bazės generuoja skirtingą susidariusių izomerų santykį, o reakciją vykdant mikrobangų reaktoriuje trukmė sumažėja nuo 2 h iki 15 min (lyginant su reakcija, atliekama įprastai kaitinant alyvos vonioje, tirpiklio virimo temperatūroje). Susidariusių produktų *cis*-/*trans*- mišinio santykis nustatytas iš ^1H BMR spektrų integralinių kreivių.

3 lentelė. Junginio **45a** pergrupavimo reakcijos sąlygos

 45a	 Susidariusių izomerų <i>cis</i> -/ <i>trans</i> - santykis
KOH (3 ekvivalentai), EtOH, t_{vir} , 2 h	2,2/1 [18]
KOH (3 ekvivalentai), EtOH, MW, 15 min	1/1,5
LiOH (3ekvivalentai) EtOH, MW, 15 min	1/2
CsCO ₃ (3 ekvivalentai), toluenas, MW, 130 °C, 30 min	nevyko
CsCO ₃ (3 ekvivalentai), EtOH, MW, 100 °C, 15 min	1/1

K ₂ CO ₃ (3 ekvivalentai), EtOH, MW, 100 °C, 15 min	1/1,3
<i>tert</i> -BuOK (3 ekvivalentai), DMF, MW, 130 °C, 15 min	suskilo
<i>tert</i> -BuOK (1,5 ekvivalento), EtOH, MW 100 °C, 15 min	1/1,5
Be bazės, EtOH, MW, 100 °C, 45 min	nevyko
TEA (3 ekvivalentai), DMSO, MW, 100 °C, 45 min	nevyko
TEA (5 ekvivalentai), EtOH, MW, 100 °C, 45 min	nevyko

3. IŠVADOS

- Kondensuojant *N*-alkilimidazo[1,2-*a*]indolonus su aromatiniais aldehidais, turinčiais nitrogrupę, gauti spiro[benz[*f*]chromen-3,2'-indolai] ir spiro[chromen-2,2'-indolai].
- Kaitinant spiro[benz[*f*]chromen-3,2'-indolus] ir spiro[chromen-2,2'-indolus] etanolyje, veikiant bazėmis, įvyksta reciklizacija ir gaunami diastereomeriniai *cis*- ir *trans*-benzoksazepin[3,2-*a*]indolo dariniai. Ištirta, jog veikiant skirtingomis bazėmis, izomerų mišinys susidaro skirtingu santykiu.
- Benzoksazepin[3,2-*a*]indolo dariniai buvo modifikuoti, atliekant redukciją, karboksamido grupės hidrolizę ar įvedant papildomus pakaitus į indolo žiedą:
 - Įvykdyta benzoksazepin[3,2-*a*]indolo darinių redukcijos natrio borhidridu reakcija ir gauti pirolo[1,2-*a*]indolo dariniai.
 - Benzoksazepin[3,2-*a*]indolo darinių diastereomerinių *trans*- izomerų karboksamido grupė buvo modifikuota į karboksigrupę, įvykdžius hidrolizės reakciją veikiant 3N KOH, etanolyje.
 - Benzoksazepin[3,2-*a*]indolo dariniai buvo panaudoti paladžio katalizuojamoje Suzuki–Miyaura kryžminio jungimo reakcijoje su įvairiomis boro rūgštimis ir gauti arilpakeisti produktai. Ištirta, jog kaip katalizatorių naudojant paladžio trifenilfosfiną Pd(PPh₃)₄, reakcijos produktai gauti geresnėmis išeigomis, nei katalizuojant paladžio acetatu Pd(CH₃COO)₂.
- Veikiant stipriomis nukleofilinėmis bazėmis, benzoksazepin[3,2-*a*]indolo dariniai transformuojasi į 2,9-dihidro-3*H*-pirolo[1,2-*a*]indolio druskas, o rūgščių veikiami – į pirolo[1,2-*a*]indolio druskas.
- Susintetinti nauji tilteliniai benzoksazepin[3,2-*a*]indolo dariniai pasižymi puikiomis fotochrominėmis savybėmis. Nanosekundiniu lazeriu sužadinus metanoindolo[2,1-*b*][1,3]benzoksazepino tirpalus acetonitrile, susiformuoja spalvota sužadintoji jų forma, kurios sugerties maksimumas stebimas ties $\lambda = 440\text{--}640$ nm. Susintetintų produktų fotochemiškai sužadinta spalvotoji būseną termiškai grįžta į savo pradinę nespalvotą formą per 5–30 ns.

4. LITERATŪRA

1. Gul, W.; Hamann, M. T. Indole Alkaloid Marine Natural Products, an Established Source of Cancer Drug Leads with Considerable Promise for the Control of Parasitic, Neurological and Other Diseases. *Life Science*, 2005, 78, 442–453.
2. Smart, B. P.; Oslund, R. C.; Walsh, L. A.; Gelb, M. H. The First Potent Inhibitor of Mammalian Group X Secreted Phospholipase A2: Elucidation of Sites for Enhanced Binding. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2006, 49, 2858–2560.
3. Dandia, A.; *et al.*, Efficient Microwave Enhanced Regioselective Synthesis of a Series of Benzimidazolyl/Triazolyl Spiro [Indole-Thiazolidinones] as Potent Antifungal Agents and Crystal Structure of Spiro[3*H*-indole-3,2'-thiazolidine]-3'(1,2,4-triazol-3-yl)-2,4'(1*H*)-dione. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2006, 14, 2409–2017.
4. Mezlova, M.; *et al.*, Novel Conducting Polymers Based on Thieno[3,2-*b*]indoles: Electrochemical Properties and Molecular Structure. *Journal of Electroanalytical Chemistry*, 2005, 581, 93–103.
5. Horton, D. A.; Bourne, G. T.; Smythe, M. L. The Combinatorial Synthesis of Bicyclic Privileged Structures or Privileged Substructures. *Chemical Reviews*, 2003, 103(3), 893–930.
6. Kaushik, N. K.; *et al.*, Review: Biomedical Importance of Indoles. *Molecules*, 2013, 18(6), 6620–6662.
7. Klajn, R. Spiropyran-based Dynamic Materials. *Chemical Society Reviews*, 2013, 43, 148–184.
8. Younga, S.; Hyungjoo, K.; Sung-Hoon. Synthesis and Chemosensing Properties of Indole Based Donor- π -acceptor Dye Material. *Journal of Nanoscience and Nanotechnology*, 2014, 14(10), 7976–7980.
9. Lukyanov, B. S.; Lukyanova, M. B. Spiropyrans: Synthesis, Properties, and Application (review). *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 2005, 41, 3, 281–311.
10. Lenoble, C.; Becker, R. S. Photophysics, Photochemistry, Kinetics, and Mechanism of the Photochromism of 6'-nitroindolinospiropyran. *Journal Physical Chemistry*, 1986; 90, 62–65.
11. Görner, H. Photoprocesses in Spiropyrans and Their Merocyanine Isomers – Effects of Temperature and Viscosity. *Chemical Physics*, 1997; 222, 315–329.
12. Görner, H. Photochromism of Nitrospiropyrans: Effects of Structure, Solvent and Temperature. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 2001, 3, 416–423.
13. Crano, J. C.; Guglielmetti, R. J. Organic Photochromic and Thermochromic Compounds. New York: Plenum Press, 1999.

14. Dürr, H.; Bouas-Laurent, H. *Photochromism: Molecules and Systems*. Amsterdam, San Diego, Oxford, London: Elsevier; 2003.
15. Klajn, R. Spiropyran-based Dynamic Materials. *Chemical Society Reviews*, 2013, 43, 148–184.
16. Radu, A.; *et al.*, Spiropyran-based Reversible, Light-modulated Sensing with Reduced Photofatigue. *Journal of Photochemistry and Photobiology*, 2009, 206, 109–115.
17. Tomasulo, M.; Sortino, S.; Raymo, F. M. A Fast and Stable Photochromic Switch Based on the Opening and Closing of an Oxazine Ring. *Organic Letters*, 2005, 7, 1109–1112.
18. Kleizienė, N.; Amankavičienė, V.; Berg, U.; Schichtanz, C.; Schlothauer, K.; Šačkus, A. Cyclization of Nitrospiropyrans to Bridged Benzoxazepino[3,2-*a*]indoles. *Monatshefte für Chemie*, 2006, 137, 1109–1117.
19. Bertelson, R. C.; Crano, J. C.; Guglielmetti, R. J. *Spiropyrans in Organic Photochromic and Thermochromic Compounds*, Plenum Press, New York, London, Vol. 1, P. 11.
20. a) Lee, B. H.; Juang, J. Y. Synthesis and Characteristics of Dicyanopyrazine Dyes Containing Spiropyran Group. *Dyes and Pigments*, 2003, 59, 135–142; b) Querol, M.; Bozic, B.; Salluce, N.; Belser, P. Synthesis, Metal Complex Formation, and Switching Properties of Spiropyrans Linked to Chelating Sites. *Polyhedron*, 2003, 22, 655–664; c) Lee, J. H.; Park, E. S.; & Yoon, C. M. Suzuki Coupling Reaction of 6-iodo- or 6,8-diiodospiropyran: Synthesis of Spiropyran Analogs. *Tetrahedron Letters*, 2001, 42(47), 8311–8314.
21. Li, X.; Wang, Y.; Matsuura, T.; Meng, J. Synthesis of New Spiropyrans and Spirooxazines Having a Heteroaromatic Pendant and Their Photochromic Behavior. *Heterocycles*, 1999, 51(11), 2639–2651.
22. a) Zhang, P.; Meng, J.; Li, X.; Matsuura, T.; Wang, Y. Synthesis and Photochromism of Photochromic Spiro Compounds Having a Reactive Pendant Group. *Journal of Heterocycles Chemistry*, 2002, 39, 179–184; b) Song, L.; Jares-Erjman, E. A.; Jovin, T. M. A Photochromic Acceptor as a Reversible Light-driven Switch in Fluorescence Resonance Energy Transfer (FRET). *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry*, 2002, 150, 177–185.
23. Chernyshev, A. V.; Voloshin, N. A.; Raskita, I. M.; Metelitsa, A. V.; Minkin, V. I. Photo- and Ionochromism of 5'-(4,5-diphenyl-1,3-oxazol-2-yl) Substituted Spiro[indoline-naphthopyrans]. *Photochemistry and Photobiology: A*, 2006, 184, 289–297.
24. Shachkus, A. A.; Degutis, Y. A. Alkylation of 1,2,3,9a-tetrahydro-9H-imidazo[1,2-*a*]indol-2-ones. *Chem. Heterocycl. Compd*, 1988, 24, 1–4.

25. Minkin, V. I. Photoswitchable Molecular Systems Based on Spiropyrans and Spirooxazines. In *Molecular Switches* / Edited by Feringa, B. L.; Browne, W.; Weinheim, R. Wiley-VCH, 2011, Vol. 1–2, 37–80.
26. Tomasulo, M.; Sortino, S.; White, A. J.; Raymo, F. M. Fast and Stable Photochromic Oxazines. *Journal of Organic Chemistry*, 2005, 70(20), 8180–8189.
27. Tomasulo, M.; Sortino, S.; Raymo, F. M. Bichromophoric Photochromes Based on the Opening and Closing of a Single Oxazine Ring. *Journal of Organic Chemistry*, 2008, 73(1), 118–126.
28. Prostota, Y.; Coelho, P. J.; Pina, J.; de Melo, J. S. Photochromic and Photophysical Properties of New Benzo- and Naphtho[1,3]oxazine Switches. *Photochemical and Photobiological Science*, 2011, 10, 1346–1354.
29. Martynaitis, V.; Šačkus, A.; Berg, U. J. Rearrangement of Spiro[2H-1-benzopyran-2,2'-[2H]indoles] to Pyrrolo[1,2-*a*]indole Derivatives. *Journal of Heterocycle Chemistry*, 2002, 39, 1123–1128.
30. Allen, F. H.; *et al.* Tables of Bond Lengths Determined by X-Ray and Neutron Diffraction. Part I. Bond Lengths in Organic Compounds. *Journal of Chemistry Society, Perkin trans II*, 1987, S1–S19.
31. Tomasulo, M.; Sortino, S.; Raymo, F. M. A Fast and Stable Photochromic Switch Based on the Opening and Closing of an Oxazine Ring. *Organic Letters*, 2005, 7(6), 1109–1112.
32. Voiciuk, V.; Redeckas, K.; Martynaitis, V.; Steponavičiūtė, R.; Sackus, A.; Vengris, M. Improving the Photochromic Properties of Indolo[2,1-*b*][1,3]benzoxazines with Phenyl Substituents. *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry*, 2014, 278, 60–68.
33. Keum, S. R.; Lee, M. J. Nonactivated Arylazoindolinobenzospiropyran Derivatives. Part 2: Preparation and Kinetic Measurements of the Spiro-ring Formation from the Merocyanine Form. *Bulletin of the Korean chemical society*, 1999, 20(12), 1464–1468.
34. Shachkus, A. A.; Degutis, Y. A.; Urbonavichyus, A. G. Synthesis and Study of 5a,6-dihydro-12H-indolo[2,1-*b*][1,3]-benzoxazines. *Khim Geterotsikl Soedin*, 1989, 5, 672–676.
35. Kirketerp, M-J. S.; *et al.*, Absorption Spectra of 4-nitrophenolate Ions Measured in Vacuo and in Solution. *ChemPhysChem*, 2009, 10(8), 1207–1209.
36. Deniz, E.; Ray, S.; Tomasulo, M.; Impellizzeri, S.; Sortino, S.; Raymo, F. M. Photoswitchable Fluorescent Dyads Incorporating BODIPY and [1,3]oxazine Components. *J. Phys. Chem. A*, 2010, 114, 11567–11575.

MOKSLINIŲ PUBLIKACIJŲ SĄRAŠAS

Mokslinės informacijos instituto (ISI) duomenų bazėse referuojamuose leidiniuose:

1. Ragaitė, Greta; Martynaitis, Vytas; Kriščiūnienė, Vilija; Kleizienė, Neringa; Redeckas, Kipras; Voiciuk, Vladislava; Vengris, Mikas; Šačkus, Algirdas. Fast and Stable Lightdriven Molecular Switch Based on a 5a,13-methanoindolo[2,1-*b*][1,3]benzoxazepine Ring System // *Dyes and Pigments*. ISSN 01437208. Published by Elsevier, 2015, Vol. 113, P. 546–553. [ISI Web of Science].

2. Ragaitė, Greta; Martynaitis, Vytas; Redeckas, Kipras; Voiciuk, Vladislava; Vengris, Mikas; Šačkus, Algirdas. Synthesis, Crystal Structures, and Laser Flash Photolysis of 3-nitro-7a, 15-methanonaphtho[1',2':6,7][1,3]oxazepino[3,2-*a*]indole Derivatives // *ARKIVOC*. ISSN 15517004. Published by Gainesville:ARKAT 2014, 271–290. [ISI Web of Science].

Konferencijų pranešimų medžiagoje:

1. Martynaitis, Vytas; Ragaitė, Greta; Kontenis, Lukas; Amankavičienė, Virginė; Vengris, Mikas; Šačkus, Algirdas. Synthesis and Ring Transformations of 1'-Carbamoylmethyl-6-nitrospiro[2*H*-1-benzopyran-2,2'-indolines] // 23rd International Congress of Heterocyclic Chemistry: July 31st – August 4th, 2011, Scottish Exhibition and Conference Centre, Glasgow, UK. Programme and Abstract Book, Poster P1-49.

2. Ragaitė, Greta; Martynaitis, Vytas; Redeckas, Kipras; Vengris, Mikas; Šačkus, Algirdas. 3-Nitro-7a,15-methanonaphth[1',2':6,7][1,3]oxazepino[3,2-*a*]indoles as New Ultrafast Photochromic Switches // American Chemical Society National Meeting & Exposition: March 25–29, 2012, San Diego Convention Center, San Diego, California, USA. Programme and Abstracts, Poster 119.

3. Ragaitė, Greta; Martynaitis, Vytas; Redeckas, Kipras; Vengris, Mikas; Šačkus, Algirdas. Ultr greitų fotochromų 3-nitro-7a,15-metanonaft[1',2':6,7][1,3]oksazepino[3,2-*a*] indolų sintezė ir jų savybių tyrimas // Mokslinė konferencija „Chemija ir cheminė technologija 2012“: balandžio 25 d., 2012, KTU, Kaunas. Mokslinės konferencijos pranešimų medžiaga, ISSN 2029-6401, 36–37.

4. Ragaitė, Greta; Redeckas, Kipras; Martynaitis, Vytas; Vengris, Mikas; Šačkus, Algirdas. Photochromism of 5a,13-methano-1,3-benzoxazepino[3,2-*a*]indole Derivatives // XXIV IUPAC Symposium on Photochemistry: July 15–20, 2012, University of Coimbra, Coimbra, Portugal. Abstract Book, Poster PO201.

5. Ragaitė, Greta; Martynaitis, Vytas; Redeckas, Kipras; Vengris, Mikas; Šačkus, Algirdas. Fotochrominių 7a,15-metanonaft[1',2':6,7][1,3]oksazepino[3,2-*a*]indolo darinių modifikavimas ir tyrimas //

Organinė chemija „Chemija ir cheminė technologija“: balandžio 24 d., 2013, KTU, Kaunas. Konferencijos pranešimų medžiaga, ISSN 2029-6401. P. 86–87.

6. Martynaitis, Vytas; Ragaitė, Greta; Redeckas Kipras; Vengris Mikas; Šačkus, Algirdas. Photochromism and X-Ray Structure of Diastereomeric 5a,13-methanobenz[*f*][1,3]oxazepino[3,2-*a*]indole Derivatives // The 15th Asian Chemical Congress: August 19–23, 2013, Resorts World Sentosa, Singapore. Programme and Abstracts, electronic version.

7. Ragaitė, Greta; Martynaitis, Vytas; Redeckas, Kipras; Vengris, Mikas; Šačkus, Algirdas. Synthesis of 3-nitro-7a,15-methanonaphth[1'²:6,7][1,3]oxazepino[3,2-*a*]indole Derivatives as Potential Photochromic Molecular Switches // International Symposium on Photochromism 2013: September 23–26, 2013, Humboldt University, Berlin, Germany. Book of Abstracts, Poster 33.

8. Ragaitė, Greta; Martynaitis, Vytas; Kriščiūnienė, Vilija; Kleizienė, Neringa; Redeckas, Kipras; Voiciuk, Vladislava; Vengris, Mikas; Šačkus, Algirdas. Ultrafast and High Fatigue Resistant Molecular Switch Based on 5a,13-methano-1,3-benzoxazepine Ring System // The XXVth IUPAC Symposium on Photochemistry: July 13–18, 2014, Bordeaux, France. Programme and Abstracts, p. P194.

9. Šačkus, Algirdas; Ragaitė, Greta; Dagilienė, Miglė; Krikštolaitytė, Sonata; Martynaitis, Vytas. Synthesis of New Molecular Cyanide Acceptors Based on 5-trifluoromethyl-2,3,3-trimethyl-3*H*-indole // 21st International Symposium on Fluorine Chemistry: August 23–28, 2015, Politecnico di Milano, Como, Italy. Book of Abstracts, ISBN 987 88 6493 030 5, P. 500.

GYVENIMO APRAŠYMAS

Vardas Pavardė:	Greta Ragaitė
Gimimo data:	1986 09 14
El. paštas:	greta.ragaite@ktu.lt
Išsilavinimas:	
2011–2015	Kauno technologijos universiteto Cheminės technologijos fakulteto Organinės chemijos katedra. Doktorantūros studijos.
2009–2011	Kauno technologijos universiteto Cheminės technologijos fakultetas. Taikomosios chemijos magistro kvalifikacinis laipsnis.
2005–2009	Kauno technologijos universiteto Cheminės technologijos fakultetas. Taikomosios chemijos bakalauro kvalifikacinis laipsnis.
1993–2005	Birštono vidurinė mokykla.
Darbo patirtis:	
2014 01–iki dabar	Kauno technologijos universiteto Sintetinės chemijos institutas, jaunesnioji mokslo darbuotoja.
2015 01–2015 09	Kauno technologijos universiteto Sintetinės chemijos institutas, projekto jaunesnioji mokslo darbuotoja.
2014 01–2014 05	Kauno technologijos universiteto Sintetinės chemijos institutas, projekto jaunesnioji mokslo darbuotoja.
2014 05–2014 12	Kauno technologijos universiteto Cheminės technologijos fakulteto Organinės chemijos katedra, projekto tyrėja.
2013 07–2014 12	Kauno technologijos universiteto Cheminės technologijos fakulteto Organinės chemijos katedra, projekto tyrėja.
2013 03–2013 06	Kauno technologijos universiteto Sintetinės chemijos institutas, projekto vyr. inžinierė.
2012 12–2013 12	Kauno technologijos universiteto Sintetinės chemijos institutas, chemikė-tyrėja.
Mokslinių interesų sritis:	Fotochrominių junginių sintezė.

PADĖKA

Noriu padėkoti prof. habil. dr. Algirdui Šačkui už suteiktą galimybę dirbti mokslinėje grupėje, už puikų vadovavimą šiam darbui, pasitikėjimą bei galimybes mokytis ir tobulėti.

Prof. dr. Vytui Martynaičiui už pagalbą, konsultavimą ir palaikymą.

Dr. Bronėi Barvainienei, dr. Almai Urbonavičienei (Organinės chemijos katedra, KTU), dr. Inai Liutvinienei (Polimerų chemijos ir technologijos katedra, KTU), doc. dr. A. Pukalskui (Maisto technologijos katedra, KTU), ir dr. Marytei Krenevičienei (Organinės chemijos katedra, VU) už elementinės analizės, IR, MS, HRMS, BMR matavimus.

Dr. S. Belyakov (Latvian Institute of Organic Synthesis) už rentgeno kristalografinės analizės tyrimus.

K. Redeckui, L. Konteniui, V. Voiciuk (Lazerinių tyrimų centras, VU) už fotochromizmo tyrimus.

Kolegoms iš KTU Organinės chemijos katedros: dr. Joanai Solovjovai, dr. Vilijai Kriščiūnienei, dr. Rasai Steponavičiūtei, dr. Vidai Buinauskaitei, doc. dr. Linui Mikniui, Arūnui Jonušui, Aurimui Bieliauskui už jų vertingus patarimus, pagalbą ir draugiškumą.

Draugei ir kolegei Miglei Dagilienei už jos nuoširdžią draugystę studijų metu.

Labiausiai esu dėkinga savo šeimai už meilę, supratimą, rūpestį ir palaikymą.

SYNTHESIS AND INVESTIGATION OF NEW BRIDGED BENZOXAZEPINE[3,2-*a*]INDOLE DERIVATIVES AS ULTRAFAST PHOTOCROMIC SWITCHES

ABSTRACT

Indole derivatives are widely distributed in nature [1] and are known to be important structural units for the development of pharmaceuticals [2] and agrochemicals [3] and are widely applied in materials sciences [4]. Generally, substituted indoles have been referred to as “privileged structures” since they are capable of binding to many receptors with high affinity [5]. Among many variations, 2,3-disubstituted indole substructures are widely distributed in the nature as indole alkaloids and drugs, for example, vinblastine are an anti-cancer (“antineoplastic” or “cytotoxic”) chemotherapy drug while reserpine is used for treating high blood pressure and indomethacin, etc. [6]. Over the last century, the synthesis of indoles has been an important area of research for organic chemists, and several powerful methods for the synthesis of indoles have been reported [7] (Fig. 1.1).

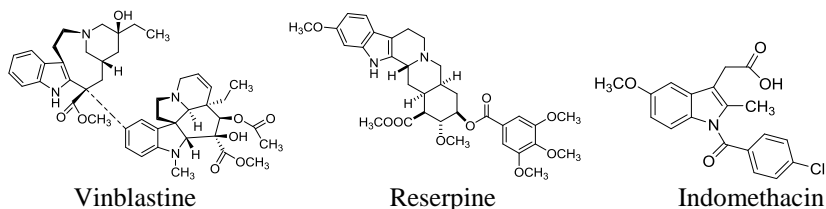


Figure 1.1. Examples of biologically active indole derivatives

Besides the above mentioned substances, a large number of various derivatives containing a condensed indole unit have been widely reported to exhibit different activities and applications in biological systems. Moreover, indole derivatives have found numerous applications in many diverse areas, including optoelectronics [8], nanotechnology [9] and the photocontrol of biological functions [10–12].

Indolium salts or indole methylene bases when condensed with *o*-hydroxy aromatic aldehydes produce photochromic spiropyrans [13]. It is known that under UV-irradiation, the aforementioned compounds undergo fast C–O bond cleavage, converting to the planar colored *trans*-merocyanine form which possesses a 4-nitrophenolate moiety [14]. However, the subsequent thermal reversion of *trans*-merocyanine to the starting spiro-compound is relatively slow due to the required structural changes, such as *trans*-*cis* isomerisation [15, 16]. It is known that slow switching speeds and poor fatigue resistance have significantly restricted the

practical applications of photoresponsive materials based on 6-nitro-1',3'-dihydrospiro[chromene-2,2'-indoles] [8, 17–19].

In recent years, new types of fast, light-driven switches, characterised by rapid reversibility from the excited state to the ground state, have been developed. It has been shown that indolo[2,1-*b*][1,3]benzoxazines obtained by the reaction of 3*H*-indole with 2-chloromethyl-4-nitrophenol [20, 21] undergoes [1,3]oxazine ring opening upon UV radiation to yield the colored zwitterionic isomer. The latter photogenerated isomer reverts thermally back to the original state on a nanosecond time scale [22–24].

In this dissertation we investigated a new concept for the preparation of a fast and stable light-driven molecular switch. It was shown by our colleagues that derivatives of 6-nitro-1',3'-dihydrospiro[chromene-2,2'-indoles] possessing a carbamoylmethyl substituent at the indole nitrogen atom easily undergo base catalyzed transformation to 2-nitro-5*a*,13-methanoindolo[2,1-*b*][1,3]benzoxazepine derivatives [25]. These compounds contain a nitro-3,4-dihydro-2*H*-chromene structural unit which potentially can serve as a source for the formation of a colored 4-nitrophenolate chromophore upon UV laser excitation. However, 2-nitro-5*a*,13-methanoindolo[2,1-*b*][1,3]benzoxazepines contain a relatively rigid ring structure, which could make the spontaneous thermal reversion of the photoinduced form occur more rapidly. Moreover, these compounds are stable when exposed to air oxygen, carbon dioxide and weak nucleophiles. Therefore, 2-nitro-5*a*,13-methanoindolo[2,1-*b*][1,3]benzoxazepines potentially have the necessary qualities of ultrafast photochromes.

The aim of this work was:

Synthesis of bridged benzoxazepine[3,2-*a*]indole derivatives and investigation of their chemical and photochemical properties.

The tasks proposed for the achievement of the above stated aim were as follows:

6. To synthesize indoline spiropyran containing *N*-carbamoylalkyl substituents linked to the nitrogen of the indole ring.
7. To investigate and perform the rearrangement reactions of the synthesized indoline spiropyran.
8. To carry out the modifications of benzoxazepine derivatives by performing reduction, hydrolysis and Pd-catalysed Suzuki-Miyaura cross-coupling reactions or introducing different substituents to indole ring moiety.
9. To investigate the transformations of benzoxazepine[3,2-*a*]indole derivatives in the presence of acids and bases.
10. To investigate the photochromic properties of benzoxazepine[3,2-*a*]indole derivatives.

Scientific novelty: the thesis demonstrates that the condensation of imidazo[1,2-*a*]indol-2-ones with aromatic aldehydes containing a nitrogroup gives indoline spiropyran which are characterized as photochromic compounds; however, it was evidenced that the relaxation time of this type of photochromes takes milliseconds. Recyclisation of spiropyran was extensively examined, and a new type of bridged benzoxazepine[3,2-*a*]indole derivatives was synthesized. The latter compounds were identified as ultrafast photochromic compounds because of their fast relaxation time measured in a nanosecond time scale. The introduction of functional groups into the 5-position of the indole ring was driven by changes in photochemical characteristics of the products while the modification of the carboxamide group of benzoxazepine[3,2-*a*]indole derivatives did not deliver any significant photochemical changes. The transformations of benzoxazepine[3,2-*a*]indole derivatives in the presence of acids and bases were also investigated.

Main statements of the defence:

- Recyclisation of indoline spiropyran containing *N*-carbamoylalkyl substituents linked to the nitrogen of the indole ring gives two diastereomeric *cis*- and *trans*- isomers of bridged benzoxazepine[3,2-*a*]indole derivatives.
- The bridged benzoxazepine[3,2-*a*]indole derivatives are characterized as ultrafast photochromic switches and high fatigue resistant.
- Chemical cycle opening occurs when treating methanoindole[2,1-*b*]oxazepine-12-carboxamides with protic acids or strong nucleophilic bases.

UDK 544.527.22+547.057+457.752](0435)

SL344. 2015-11-05, 2,5 leidyb. apsk. l. Tiražas 50 egz, Užsakymas 400.

Išleido leidykla „Technologija“, Studentų g. 54, 51424 Kaunas

Spausdino leidyklos „Technologija“ spaustuė, Studentų g. 54, 51424 Kaunas