

(19)



(10) **LT 2013 050 A**

(12) **PARAIŠKOS APRAŠYMAS**

(21) Paraiškos numeris: **2013 050**

(51) Int. Cl. (2014.01): **C07D 491/00**
G01N 33/00

(22) Paraiškos padavimo data: **2013 05 21**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **2014 11 25**

(62) Paraiškos, iš kurios dokumentas išskirtas, numeris: —

(86) Tarptautinės paraiškos numeris: —

(86) Tarptautinės paraiškos padavimo data: —

(85) Nacionalinio PCT lygio procedūros pradžios data: —

(30) Prioritetas: —

(71) Pareiškėjas:

**KAUNO TECHNOLOGIJOS UNIVERSITETAS, K. Donelaičio g. 73, 44249
Kaunas, LT**

(72) Išradėjas:

**Algirdas ŠAČKUS, LT
Vytautas MARTYNAITIS, LT
Miglė DAGILIENĖ, LT
Sonata KRIKŠTOLAITYTĖ, LT
Greta RAGAITĖ, LT**

(74) Patentinis patikėtinis/atstovas:

**Liudmila GERASIMOVICH, IĮ „Liudmila Gerasimovič, Patentinis patikėtinis“,
Vingrių g. 13-42, LT-01141 Vilnius, LT**

(54) Pavadinimas:

Spiro[chroman-2,2'-indolo] dariniai kaip cianido jonų chemosensoriai

(57) Referatas:

Išradime aprašomi nauji spiro[chroman-2,2'-indolų] dariniai. Išradimo junginius, 1',3',3,4-tetrahidrospiro[chroman-2,2'-indolus], veikiant analizuojamame tirpale esančiais cianido jonais įvyksta cianido jono prisijungimas prie 2-ojo anglies atomo esančio indolo žiede ir chromano žiedo deciklizacija, susidarant spalvotajam 4-nitrofenoliato jonui, kuris aptinkamas kolorimetriškai.

SPIRO[CHROMAN-2,2'-INDOLO] DARINIAI KAIP CIANIDO JONŲ CHEMOSENSORIAI

Išradimo sritis

- 5 Išradimas priskiriamas naujiems spiro[chroman-2,2'-indolo] dariniams.

Nauji 1',3',3,4-tetrahidrospiro[chroman-2,2'-indolų] junginiai gali būti panaudoti cianido jonų detekcijai, tiek technoleginiuose vandenyse, tiek geriamajame vandenyje, o taip pat įvairiose dujinėse išlakose, jas absorbavus atitinkamu tirpalu.

10 Išradimo technikos lygis

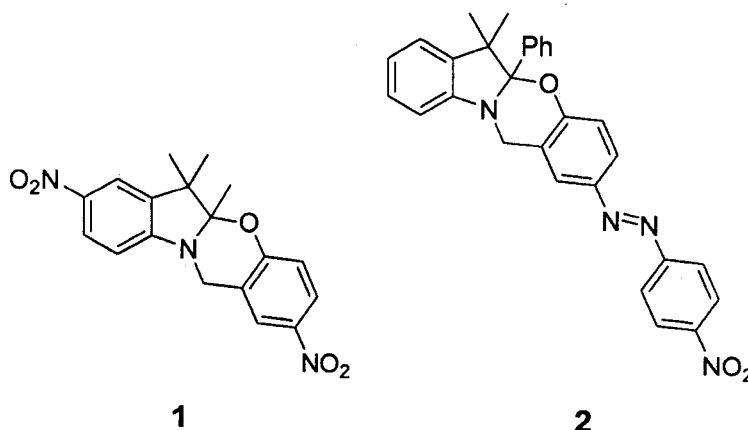
Cianidai, esantys aplinkoje, dažniausiai nustatomi, juos surenkant natrio arba kalio hidroksido tirpaluose ir po to nustatant jų koncentraciją spektrofotometriškai, naudojant jonams specifinius elektrodus arba naudojant viršerdvę dujinę chromatografiją su azotui specifiniu detektoriumi arba elektronų gaudyklės detektoriumi

- 15 [J. Ma and P. K. Dasgupta. *Anal Chim Acta*. 2010 July 19; 673(2): 117–125.]

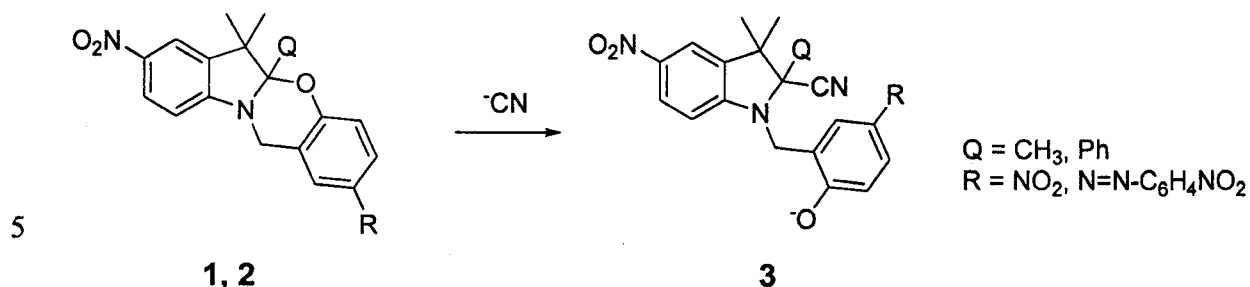
Šis išradimas pagrįstas spektrofotometriniu cianidų nustatymo metodu, tiek vandens, tiek organinių tirpiklių aplinkoje.

Yra žinomi junginiai, kurie sąveikauja su cianido jonais, sudarydami spalvotus darinius.

- 20 Artimiausi žinomi cianido jonui chemosensoriai yra junginiai **1** [J. Ren, W. Zhu, H. Tian. *Talanta* 75 (2008) 760–764], bei **2** [(PCT Int. Appl. WO2007028080) Colorimetric detection of cyanide with a chromogenic oxazine, F. M. Raymo, M. Tomasulo. US 2008/0305047 A1; Tomasulo M, Raymo F.M. *Org Lett*. **2005**; 7:4633; Tomasulo M, Sortino S, White AJP, Raymo F. M. *J Org Chem*. **2006**; 71:744].



Junginius **1** ir **2** veikiant cianidų tirpalais, vyksta $C_{\text{spiro}}\text{-O}$ ryšio disociacija ir cianido jono prisijungimas prie $\alpha\text{-C}$ indolo žiedo anglies atomo, susidarant spalvotą fenoliato jonui **3**:

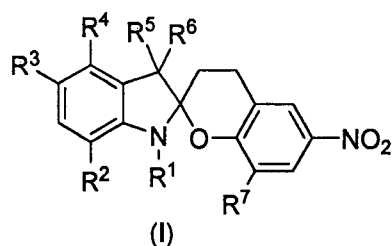


Žinomas junginys **1**, lyginant pastarąjį su siūlomais šiame išradime, nerodo tokio greito atsako į cianido jonus, kaip aprašyta straipsnyje [J. Ren, W. Zhu, H. Tian. Talanta 75 (2008) 760–764]. Dar daugiau, į šio junginio tirpalą pridėjus cianido jonų sugerties maksimumo padėtis bei intensyvumas regimojoje spektro dalyje kinta laikui bėgant, ir reikia laukti apie 10 min, kol nusistovi pusiausvyra, o tai neefektyvu atliekant analizę. Raymo F. M. patentuoto junginio **2** [PCT-paraiškos publikacija WO2007028080 arba US 2008/0305047 A1], kaip cianido jonams selektyvaus detektoriaus sintezė yra sudėtingesnė, nes yra reikalinga chlormetilinto azodarinio sintezė.

Šiais laikais reikalingos medžiagos, kurios galėtų greitai reaguoti į cianido jonus, duotų stabilų regimosios srities sugerties spektrą, o taip pat būtų lengvai susintetinamos iš komercinių pradinių junginių. Be to, išplėčiant chemosensorių taikymo galimybes, svarbu, kad junginius būtų paprasta modifikuoti įvairiomis funkcinėmis grupėmis, pavyzdžiui, įjungiant į polimerinę struktūrą ir pan.

Išradimo esmė

25 Išradimo tikslui pasiekti siūlomi nauji spiroheterocikliniai junginiai - spiro[chroman-2,2'-indolo] dariniai bendrosios formulės (I)



kur

R^1 žymi C_1 - C_4 -alkilą, ω -funkcionalizuotą alkilą, alilą arba benzilą;

5 R^2 žymi vandenilį arba metilą;

R^3 žymi vandenilį, F, Cl, Br, metilą, alkoksi, fenilą, 2-feniletėn-1-ilą arba feniletinilą;

R^4 žymi vandenilį, arba R^3 ir R^4 kartu yra kondensuoto ciklo dalis: $CH=CH-CH=CH$;

R^5 , R^6 kiekvienas nepriklausomai žymi metilą, etilą arba R^5 ir R^6 yra spirociklo dalis: -
(CH_2)₄-; -(CH_2)₅-;

10 R^7 žymi vandenilį arba nitrogrupę,

su sąlyga, kad, jei R^4 ir R^7 abu yra vandenilis, tai R^3 žymi alkoksi.

Vieni optimaliausių išradimo naujų junginių yra:

1',1',3'-trimetil-6-nitro-1',3,3',4-tetrahidrospiro[chromen-2,2'-benz[e][2H]indolas] (**4a**),

15 3'-etil-1',1'-dimetil-6-nitro-1',3,3',4-tetrahidrospiro[chromen-2,2'-benz[e][2H]indolas]
(**4b**),

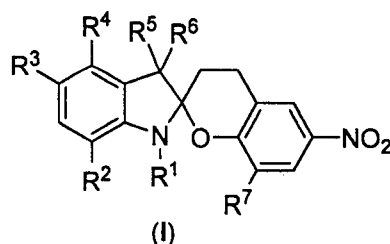
3'-benzil-1',1'-dimetil-6-nitro-1',3,3',4-tetrahidrospiro[chromen-2,2'-benz[e][2H]indolas] (**4c**),

1',3',3'-metil-5'-metoksi-6-nitro-1',3,3',4-tetrahidrospiro[chromen-2,2'-indolas] (**4d**),

20 1',1'-dimetil-3'-propil-6-nitro-1',3,3',4-tetrahidrospiro[chromen-2,2'-benz[e][2H]indolas]
(**4e**),

3'-alil-1',1'-dimetil-6-nitro-1',3,3',4-tetrahidrospiro[chromen-2,2'-benz[e][2H]indolas]
(**4f**).

25 Pasirodė, kad išradimo 1',3,3',4-tetrahidrospiro[chroman-2,2'-indolo] junginiai, kurių bendroji formulė (I)



kur

R^1 žymi C_1 - C_4 -alkilą, ω -funkcionalizuotą alkilą, alilą arba benzilą;

R^2 žymi vandenilį arba metilą;

5 R^3 žymi vandenilį, F, Cl, Br, metilą, metoksi, fenilą, 2-feniletėn-1-ilą arba feniletinilą;

R^4 žymi vandenilį,

arba R^3 ir R^4 kartu yra kondensuoto ciklo dalis: $CH=CH-CH=CH$;

R^5 ir R^6 kiekvienas nepriklausomai žymi metilą, etilą arba R^5 ir R^6 yra spirociklo dalis: $-(CH_2)_4-$; $-(CH_2)_5-$;

10 R^7 žymi vandenilį arba nitrogrupę,

pasižymi jautrumo cianido jonams savybėmis.

Vienas iš išradimo aspektų yra tai, kad minėti junginiai bendrosios formulės (I), kur

R^1 žymi metilą, etilą, propilą, benzilą, alilą; R^2 žymi vandenilį, metilą; R^3 žymi

15 vandenilį, bromą, metilą, metoksigrupę, nitrogrupę; R^4 žymi vandenilį, arba R^3 ir

R^4 kartu yra kondensuoto ciklo dalis: $CH=CH-CH=CH$; R^5 ir R^6 žymi metilą; R^7 žymi

vandenilį pasižymi jautrumo cianido jonams savybėmis.

Konkrečiau, minėtomis savybėmis pasižymi junginiai iš grupės, susidedančios iš:

1',1',3'-trimetil-6-nitro-1',3,3',4-tetrahidrospiro[chromen-2,2'-benz[e][2H]indolo] (**4a**);

20 3'-etil-1',1'-dimetil-6-nitro-1',3,3',4-tetrahidrospiro[chromen-2,2'-benz[e][2H]indolo]
(**4b**);

3'-benzil-1',1'-dimetil-6-nitro-1',3,3',4-tetrahidrospiro[chromen-2,2'-benz[e]
[2H]indolo] (**4c**);

1',3',3'-trimetil-5'-metoksi-6-nitro-1',3,3',4-tetrahidrospiro[chromen-2,2'-indolo] (**4d**);

25 1',1'-dimetil-3'-propil-6-nitro-1',3,3',4-tetrahidrospiro[chromen-2,2'-benz[e][2H]indolo]
(**4e**);

3'-alil-1',1'-dimetil-6-nitro-1',3,3',4-tetrahidrospiro[chromen-2,2'-benz[e][2H]indolo]
(**4f**);

1',3',3',5'-tetrametil-6-nitro-1',3,3',4-tetrahidrospiro[chromen-2,2'-indolo] (**4g**);

1'-etil-3',3'-dimetil-6-nitro-1',3,3',4-tetrahidrospiro[chromen-2,2'-indolo] (**4h**);
 5'-brom-1',3',3'-trimetil-6-nitro-1',3,3',4-tetrahidrospiro[chromen-2,2'-indolo] (**4i**);
 1'-alil-3',3'-dimetil-6-nitro-1',3,3',4-tetrahidrospiro[chromen-2,2'-indolo] (**4j**); ir
 1'-benzil-3',3'-dimetil-6-nitro-1',3,3',4-tetrahidrospiro[chromen-2,2'-indolo] (**4k**);

5 Išradimo junginiai gali būti panaudoti kaip chemosensoriai cianido jonų aptikimui.

Trumpas brėžinių aprašymas

Išradimo esmė iliustruojama brėžiniais, kuriuose:

Fig. 1 pavaizduotas išradimo junginio UV-RŠ sugerties spektrai be cianido jonų ir su
 10 cianido jonais;

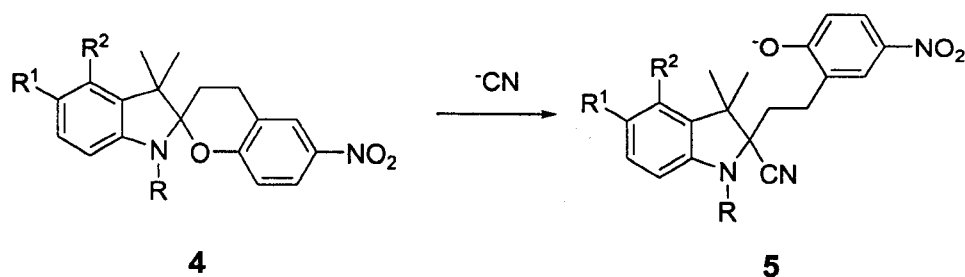
Fig. 2 pavaizduotas sugerties kitimas (ties 422 nm) laiko bėgyje;

Fig. 3 pateikta išradimo junginio tiesinė sugerties intensyvumo priklausomybė nuo koncentracijos;

Fig. 4 iliustruojamas įvairių anijonų poveikis išradimo junginio deciklizacijai ir
 15 spalvoto 4-nitrofenoliato fragmento atsiradimui.

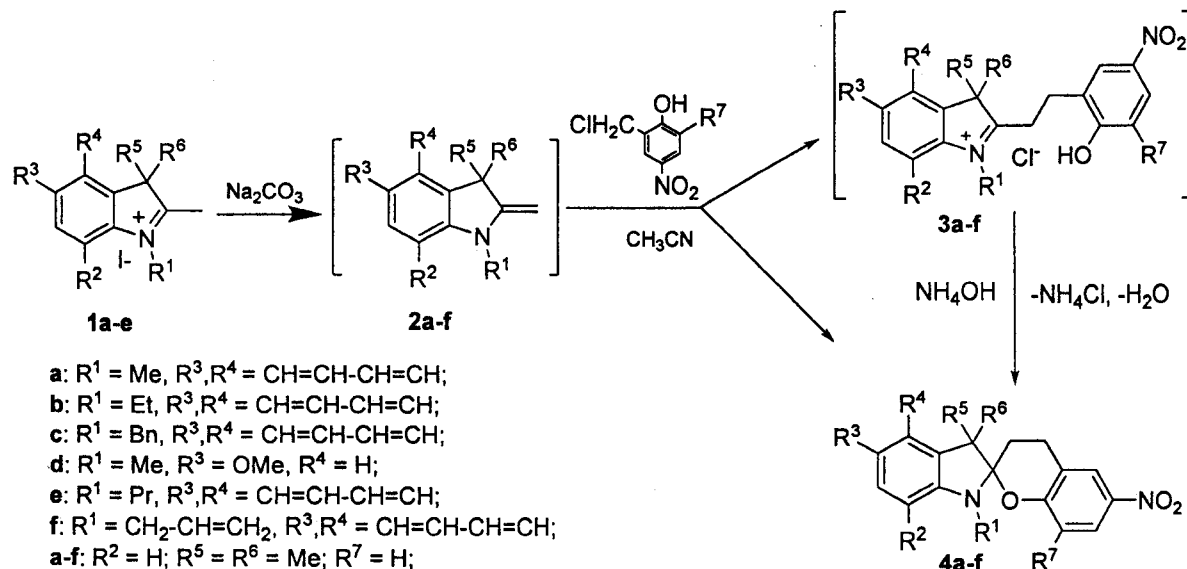
Detalus išradimo aprašymas

Yra sukurta nauja junginių klasė, kuri apima bendrosios formulės (I) spiro[chroman-2,2'-indolo] darinius. Išradimo junginių struktūroje esantis spiroatomas (analogiškai
 20 kaip žinomuose junginiuose **1** ir **2**) yra elektrofilinis ir jis lengvai reaguoja su nukleofiliniais cianido jonais, išyrant 3,4-dihidro[2H]pirano žiedui, bei susidarant junginiui **5**, turinčiam spalvotą 4-nitrofenoliato fragmentą.



25 Nors žinomi cianido jonų chemosensoriai **1** ir **2** veikia panašiu principu, tačiau išradime siūlomi junginiai pasižymi greitesne reakcija su cianido jonais; gali būti lengvai modifikuojami alkilinant indolo žiedo azoto atomą įvairiausiais alkilinančiais agentais, turinčiais funkcines bei polimerintis galinčias grupes; yra lengvai sintetinami iš komercinių reagentų.

Išradimo junginiai - indolino 1',3,3',4-tetrahidrospiro[chroman-2,2'-indolai] gaunami alkilinant 3,3-dimetil-2-metilen-3*H*-indolą 2-chlormetil-5-nitrofenoliu pagal žemiau pateiktą 1 schemą:



5

1 schema

Kai kurių šios klasės junginių sintezė yra aprašyta patento paraiškose Nr. LT2012 082 bei PCT/LT2012/000006.

10 Išradimo įgyvendinimo pavyzdžiai

Žemiau pateikiama informacija apie konkrečius pavyzdžius, aprašant, koku būdu buvo gauti išradimo junginiai (**4a-f**). Ši informacija pateikiama iliustratyvumo tikslais ir neapriboja išradimo apimtys.

15 1 pavyzdys

1',1',3'-trimetil-6-nitro-1',3,3',4-tetrahidrospiro[chromen-2,2'-benz[e][2*H*]indolas] (4a).

Į maišomą atitinkamos 3*H*-indolio druskos **1** (2,1 mmol) etanolinį tirpalą (35 ml, EtOH/H₂O, 1/6) įdedama natrio karbonato (0,426 g, 4 mmol), tirpalas susidrumsčia ir ekstrahuojama dietileteriu (3 × 15 ml). Ekstraktai apjungiami, džiovinami bevandeniu natrio sulfatu, ir tirpiklis išgarinamas rotaciniu garinimo aparatu, kolboje liekant atitinkamam enaminui. Gautas enaminas (0,52 g, 2,33 mmol) ištirpinamas acetonitrile (5 ml), ir į gautą tirpalą sudedamas 2-chlormetil-4-nitrofenolis (2,0 mmol). Maišoma 1 val 20 °C temperatūroje, gauti kristalai filtruojami praplaunant eteriu.

Gauti kristalai (0,62 g) suspenduojami etanolyje (10 ml, 96%), įpilama vandens (60 ml), įlašinami keli lašai amoniako, užpilama eterio (50 ml) ir maišoma kambario temperatūroje 4 val. Tada eterinis sluoksnis atskiriamas dalijamuoju piltuvu, džiovinamas natrio sulfatu, eteris nugarinamas, gauta medžiaga perkristalinama iš acetoneitrilo.

Išga (67%), geltoni kristalai, $T_{lyd} = 171-174\text{ }^{\circ}\text{C}$. ^1H BMR (CDCl_3): δ 1.53 (pl.s, 6H, $2 \times 3'\text{CH}_3$), 2.43 (pl.s, 2H, CH_2), 2.94 (s, 3H, N- CH_3), 3.11 (pl.s, 2H, CH_2), 6.74 (d, $J = 9.2\text{ Hz}$, 1H, 8H), 7.02 (d, $J = 8.4\text{ Hz}$, 1H, 4'H), 7.22 (dt, $J = 7.4\text{ Hz}$, $J = 1.2\text{ Hz}$, 1H, 7'H), 7.40 (dt, $J = 7.4\text{ Hz}$, $J = 1.2\text{ Hz}$, 1H, 8'H), 7.76 (d, $J = 7.4\text{ Hz}$, 1H, 9'H), 7.80 (d, $J = 8.4\text{ Hz}$, 1H, 5'H), 7.93 (d, $J = 7.4\text{ Hz}$, 1H, 6'H), 7.98 (dd, $J = 9.2\text{ Hz}$, $J = 2.8\text{ Hz}$, 1H, 7H), 8.06 (d, $J = 2.8\text{ Hz}$, 1H, 5H). ^{13}C BMR (CDCl_3): δ 23.2 ($2 \times \text{CH}_3$), 23.5, 24.2, 28.9, 51.6, 105.0, 110.4, 116.7, 121.2, 121.5, 121.7, 124.3, 125.1, 125.7, 126.5, 129.4, 129.5, 129.6, 129.8, 140.5, 146.2, 162.2. IR (cm^{-1}): 3051 (Ar. C-H); (2967 Alif. C-H); 1518 (NO_2 asim.); 1331 (NO_2 sim.). Anal. Suskaičiuota $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$, %: C 73.78; H 5.92; N 7.48. Rasta: C 73.43; H 6.29; N 7.13.

2 pavyzdys

3'-etil-1',1'-dimetil-6-nitro-1',3,3',4-tetrahidrospiro[chromen-2,2'-benz[e][2H]indolas] (4b).

Sintezę vykdo pagal 1 schemą, naudojant 1 pavyzdžio metodiką. Išga 56 %, geltoni kristalai, $T_{lyd} = 168-169\text{ }^{\circ}\text{C}$. ^1H BMR (CDCl_3): δ 1.28 (t, $J = 9.6\text{ Hz}$, 3H, CH_2CH_3), 1.54 (s, 6H, $2 \times 3'\text{CH}_3$), 2.44 (t, $J = 7.6\text{ Hz}$, 2H, 3- CH_2), 3.12 (t, $J = 7.6\text{ Hz}$, 2H, 4- CH_2), 3.43 (q, $J = 9.6\text{ Hz}$, 2H, CH_2CH_3), 6.74 (d, $J = 12.0\text{ Hz}$, 1H, 8H), 7.02 (d, $J = 11.4\text{ Hz}$, 1H, 4'H), 7.22 (t, $J = 10.4\text{ Hz}$, 1H, 7'H), 7.41 (t, $J = 10.4\text{ Hz}$, 1H, 8'H), 7.77 (d, $J = 10.4\text{ Hz}$, 1H, 9'H), 7.81 (d, $J = 11.4\text{ Hz}$, 1H, 5'H), 7.93 (d, $J = 10.4\text{ Hz}$, 1H, 6'H), 7.99 (dd, $J = 12.0\text{ Hz}$, $J = 3.2\text{ Hz}$, 1H, 7H), 8.08 (d, $J = 3.2\text{ Hz}$, 1H, 5H). ^{13}C BMR (CDCl_3): δ 15.5, 23.2, 23.4, 23.7, 25.0, 37.7, 51.8, 105.5, 109.9, 116.8, 121.2, 121.5 ($2 \times \text{C}$), 124.4, 125.2, 125.3, 126.5, 129.3, 129.5, 129.8 ($2 \times \text{C}$), 140.5, 145.4, 162.2. IR (cm^{-1}): 3056 (Ar. C-H); 2967 (Alif. C-H); 1519 (NO_2 asim.); 1329 (NO_2 sim.). MS m/z (%): 389 ($\text{M} + \text{H}^+$, 100). Anal. Suskaičiuota $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$, %: C 74.21; H 6.23; N 7.21. Rasta: C 75.60; H 6.50; N 7.39.

3 pavyzdys

3'-benzil-1',1'-dimetil-6-nitro-1',3,3',4-tetrahidrospiro[chromen-2,2'-benz[e][2H]indolas] (4c).

- Sintezę vykdo pagal 1 schemą, naudojant 1 pavyzdžio metodiką. Išeiga 36 %, geltoni kristalai, $T_{lyd} = 180-181\text{ }^{\circ}\text{C}$. ^1H BMR (CDCl_3): δ 1.54 (s, 3H, 3'-CH₃), 1.60 (s, 3H, 3'-CH₃), 2.11-2.23 (m, 1H, 3-CH₂), 2.44-2.56 (m, 1H, 3-CH₂), 2.86-2.97 (m, 1H, 4-CH₂), 3.05-3.20 (m, 1H, 4-CH₂), 4.45 (AB-d, $J = 16.2\text{ Hz}$, 1H, N-CH₂), 4.56 (AB-d, $J = 16.2\text{ Hz}$, 1H, N-CH₂), 6.73 (d, $J = 9.0\text{ Hz}$, 1H, 8H), 6.77 (d, $J = 8.6\text{ Hz}$, 1H, 4'H), 7.17 (t, $J = 8.0\text{ Hz}$, 1H, 7'H), 7.20-7.29 (m, 5H, Ph-H) 7.36 (t, $J = 8.0\text{ Hz}$, 1H, 8'H), 7.70 (d, $J = 8.0\text{ Hz}$, 1H, 9'H), 7.72 (d, $J = 8.6\text{ Hz}$, 1H, 5'H), 7.91 (d, $J = 8.0\text{ Hz}$, 1H, 6'H), 7.94 (dd, $J = 9.0\text{ Hz}$, $J = 2.8\text{ Hz}$, 1H, 7H), 7.98 (d, $J = 2.8\text{ Hz}$, 1H, 5H). ^{13}C BMR (CDCl_3): δ 23.2, 23.5, 24.3, 25.2, 47.2, 52.0, 105.2, 110.5, 116.8, 121.3, 121.4, 121.9, 124.4, 125.3, 125.5, 126.2 (2×C), 126.6, 127.2, 128.9 (2×C), 129.6, 129.7, 129.8, 129.9, 139.5, 140.7, 146.0, 162.2. IR (cm^{-1}): 3056 (Ar. C-H); 2962 (Alif. C-H); 1515 (NO₂ asim.); 1334 (NO₂ sim.). MS m/z (%): 451 (M + H⁺, 100). Anal. Suskaičiuota C₂₉H₂₆N₂O₃, %: C 77.31; H 5.82; N 6.22. Rasta: C 77.49; H 5.42; N 6.39.

4 pavyzdys

- 20 **1',3',3'-metil-5'-metoksi-6-nitro-1',3,3',4-tetrahidrospiro[chromen-2,2'-indolas] (4d).**

- Sintezę vykdo pagal 1 schemą, naudojant 1 pavyzdžio metodiką. Skirtumas tas, kad sudėjus 2-chlormetil-4-nitrofenolį maišoma 75 $^{\circ}\text{C}$ temperatūroje 24 val. Reakcijos mišinys išpilamas į 60 ml vandens, įlašinami keli lašai amoniako ir maišoma kambario temperatūroje 1 val. Eterinis sluoksnis atskiriamas, džiovinamas natrio sulfatu ir eteris išgarinamas. Gauta medžiaga gryninama chromatografiškai kolonėlėje ant silikagelio (60 Merck F254, eliuentas *n*-heksanas/acetonas 5/1). Gautas junginys perkristalinams iš acetonitrilo. Išeiga 21 %, geltoni kristalai, $T_{lyd} = 137-138\text{ }^{\circ}\text{C}$. ^1H BMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.24 (s, 6H, 2×3'-CH₃), 2.35 (pl.s, 2H, 3-CH₂), 2.81 (s, 3H, N-CH₃), 3.05 (pl.s, 2H, 4-CH₂), 3.78 (s, 3H, OMe), 6.5 (d, $J = 8.2\text{ Hz}$, 1H, 7'H); 6.69 (d, $J = 2.6\text{ Hz}$, 1H, 4'H), 6.73 (dd, $J = 8.2\text{ Hz}$, $J = 2.6\text{ Hz}$, 1H, 6'H), 6.78 (d, $J = 8.8\text{ Hz}$, 1H, 8H), 7.98 (dd, $J = 8.8\text{ Hz}$, $J = 2.8\text{ Hz}$, 1H, 7H), 8.03 (d, $J = 2.8\text{ Hz}$, 1H, 5H). ^{13}C BMR (100 MHz, CDCl_3): δ 21.9, 23.5, 24.3, 25.5, 28.9, 49.9,

50.1, 105.0, 107.5, 109.4, 111.8, 116.9, 121.6, 124.3, 125.2, 138.6, 140.6, 142.8, 154.0, 162.1. IR (cm⁻¹): (Ar. C-H); (Alif. C-H); (NO₂ asim.); (NO₂ sim.). MS m/z (%): (M + H⁺, 100). IR (cm⁻¹): 3063 (Ar. C-H); 2969 (Alif. C-H); 1503 (NO₂ asim.); 1329 (NO₂ sim.). MS m/z (%): 355 (M + H⁺, 100). Anal. Suskaičiuota C₂₀H₂₂N₂O₄, %:
 5 C 67.78; H 6.26; N 7.90. Rasta: C 67.67; H 6.31; N 8.09.

5 pavyzdys

1',1'-dimetil-3'-propil-6-nitro-1',3,3',4-tetrahidrospiro[chromen-2,2'-benz[e][2H]indolas] (4e).

10 Sintezę vykdo pagal 1 schemą, naudojant 1 pavyzdžio metodiką. Skirtumas tas, kad įlašinus amoniako ir užpylus eterio, maišoma kambario temperatūroje 6 val. Tada eterinis sluoksnis atskiriamas dalijamuoju piltuvu, džiovinamas natrio sulfatu, eteris nugarinamas ir gauta medžiaga gryninama chromatografiškai kolonėlėje ant silikagelio (60 Merck F254, eliuentas *n*-heksanas/acetonas 11/1). Gautas junginys
 15 perkristalinamas iš acetonitrilo. Išieiga 44 %, geltoni kristalai, *t*_{lyd} = 151-152 °C. ¹H BMR (CDCl₃): δ 1.0 (t, *J* = 9.8 Hz, 3H, CH₂CH₂CH₃), 1.55 (s, 6H, 2×3'CH₃), 1.68 (hex, *J* = 9.8 Hz, 2H, CH₂CH₂CH₃), 2.44 (pl.s, 2H, 3-CH₂), 3.12 (pl.s, 2H, 4-CH₂), 3.43 (t, *J* = 9.8 Hz, 2H, CH₂CH₂CH₃), 6.74 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H, 8H), 7.01 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H, 4'H), 7.21 (t, *J* = 11.0 Hz, 1H, 7'H), 7.41 (t, *J* = 11.0 Hz, 1H, 8'H), 7.76 (d, *J* =
 20 11.0 Hz, 1H, 9'H), 7.81 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H, 5'H), 7.93 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H, 6'H), 7.99 (dd, *J* = 11.8 Hz, *J* = 3.6 Hz, 1H, 7H), 8.08 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H, 5H). ¹³C BMR (CDCl₃): δ 11.7(2×C), 23.5 (2×C), 23.7, 25.2, 45.2, 51.8, 105.4, 110.1, 116.8, 121.2, 121.5, 121.6, 124.4, 125.3 (2×C), 126.5, 129.5, 129.7, 129.8 (2×C), 140.6, 146.0, 162.3. IR (cm⁻¹): 3059 (Ar. C-H); 2964 (Alif. C-H); 1519 (NO₂ asim.); 1330 (NO₂ sim.). MS m/z
 25 (%): 403 (M + H⁺, 100). Anal. Suskaičiuota C₂₅H₂₆N₂O₃, %: C 74.60; H 6.51; N 6.96. Rasta: C 75.19; H 6.70; N 7.10.

6 pavyzdys

3'-alil-1',1'-dimetil-6-nitro-1',3,3',4-tetrahidrospiro[chromen-2,2'-

30 benz[e][2H]indolas] (4f).

Sintezę vykdo pagal 1 schemą, naudojant 3 pavyzdžio metodiką. gauta medžiaga gryninama chromatografiškai kolonėlėje ant silikagelio (60 Merck F254, eliuentas *n*-heksanas/acetonas 11/1). Gautas junginys perkristalinamas iš acetonitrilo. Išieiga 26

%, geltoni kristalai, $T_{lyd} = 169-170\text{ }^{\circ}\text{C}$. ^1H BMR (CDCl_3): δ 1.53 (s, 3H, 3'-CH₃), 1.63 (s, 3H, 3'-CH₃), 2.18-2.32 (m, 1H, 3-CH₂), 2.48-2.61 (m, 1H, 3-CH₂), 2.96-3.10 (m, 1H, 4-CH₂), 3.12-3.27 (m, 1H, 4-CH₂), 2.90 (AB-d, $J = 18.2\text{ Hz}$, 1H, N-CH₂), 4.03 (AB-d, $J = 18.2\text{ Hz}$, 1H, N-CH₂), 5.17 (d, $J = 10.4\text{ Hz}$, 1H, =CH₂) 5.29 (d, $J = 17.2\text{ Hz}$, 1H, =CH₂), 5.9 (m, 1H, -CH=), 6.75 (d, $J = 10.2\text{ Hz}$, 1H, 8H), 6.96 (d, $J = 8.4\text{ Hz}$, 1H, 4'H), 7.23 (t, $J = 8.2\text{ Hz}$, 1H, 7'H), 7.42 (t, $J = 8.2\text{ Hz}$, 1H, 8'H), 7.73 (d, $J = 8.2\text{ Hz}$, 1H, 9'H), 7.81 (d, $J = 8.4\text{ Hz}$, 1H, 5'H), 7.95 (d, $J = 8.2\text{ Hz}$, 1H, 6'H), 7.99 (dd, $J = 10.2\text{ Hz}$, $J = 2.2\text{ Hz}$, 1H, 7H), 8.07 (d, $J = 2.2\text{ Hz}$, 1H, 5H). ^{13}C BMR (CDCl_3): δ 23.1, 23.5, 24.1, 25.0, 45.8, 51.9, 105.2, 110.5, 115.4, 116.8, 121.3, 121.4, 121.7, 124.4, 125.3 (2×C), 126.6, 129.5, 129.7, 129.8 (2×C), 135.4, 140.6, 145.7, 162.1. IR (cm^{-1}): 3075 (Ar. C-H); 2960 (Alif. C-H); 1513 (NO₂ asim.); 1329 (NO₂ sim.). MS m/z (%): 401 ($M + H^+$, 100). Anal. Suskaičiuota $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$, %: C 74.98; H 6.04; N 7.00. Rasta: C 74.79; H 5.96; N 7.00.

15 Kitų išradime minimų junginių sintezė yra aprašyta minėtose autorių patento paraiškose (LT2012 082, paduota 2012-08-30, PCT/LT2012/000006).

7 pavyzdys Sąveika su cianidais

Sąveika su cianidų jonais buvo tirta spektrofotometriškai. Fig.1 pateikti **4a** junginio
 20 tirpalų acetonitrile (0.1 mM, 298 K, CH_3CN /fosfatinis buferinis tirpalas ($\text{Na}_2\text{HPO}_4/\text{NaH}_2\text{PO}_4$, 7.5mM, pH 7.6) (19:1, v/v)) UV-RŠ spektrai be NaCN (kreivė **a**) ir su NaCN (sudarant kiuvetėje 1 mM koncentraciją, kreivė **b**). Veikiant junginio **4a** tirpalą su cianidais, atsirandanti geltona 4-nitrofenoliato spalva susidaro ne akimirksniu, o per tam tikrą laiko trukmę, tačiau žymiai greičiau nei veikiant žinomu
 25 junginiu **1**. Esant 422 nm bangos ilgiui, **4a** junginys ištirpintas (0,1 mM, 298 K) $\text{MeCN-H}_2\text{O}$ (19:1, v/v) mišinyje su buferiniu $\text{Na}_2\text{HPO}_4/\text{NaH}_2\text{PO}_4$ (7,5 mM, pH 7,6) pridėjus NaCN (sudarant kiuvetėje 1 mM koncentraciją). Sugerties kitimas (ties 422 nm) laiko bėgyje pavaizduotas Fig. 2: **4a** junginys ištirpintas (0,1 mM, 298 K) $\text{MeCN-H}_2\text{O}$ (19:1, v/v) mišinyje su buferiniu $\text{Na}_2\text{HPO}_4/\text{NaH}_2\text{PO}_4$ (7,5 mM, pH 7,6) pridėjus
 30 NaCN (sudarant kiuvetėje 1 mM koncentraciją). Fig. 3. pateikta išradimo junginio **4a** tirpalo (0.1 mM, 298 K, CH_3CN /fosfatinis buferinis tirpalas ($\text{Na}_2\text{HPO}_4/\text{NaH}_2\text{PO}_4$, 7.5mM, pH 7.6) (19:1, v/v)) 422 nm bangos ilgio sugerties priklausomybė nuo CN⁻ jonų koncentracijos.

Fig. 4 pateiktas RŠ sugerties (430 nm) pokytis, esant tirpale skirtingų jonų. (**4a** 0.1 mM, 298 K, CH₃CN/fosfatinis buferinis tirpalas: Na₂HPO₄/NaH₂PO₄, 7.5mM, pH 7.6 (19:1, v/v)). Kuo junginys selektyviau reaguoja su cianidu jonais, tuo lengviau yra aptikti pačius jonus analizuojamame tirpale. 4 pav. pateikti RŠ-spektro (ties 430 nm) sugerties pokyčio duomenys esant tirpale skirtingiems anijonams. Iš diagramos matyti, kad cianido jonų sukeliamas sugerties pokyčių skirtumas yra apie 6 kartus didesnis už hidrokarbonato anijono, panašiai sąveikaujančio su **4a** junginiu, sugerties pokytį.

Lentėje pateiktos kai kurių junginių reakcijos su cianido jonais spalvinės charakteristikos.

Lentelė

Chemosensorinių savybių palyginimas

Junginys	R ¹	R ² , R ⁷	R ⁵ , R ⁶	R ³	R ⁴	Sugerties pokytis ties 430 nm, ΔI	Reakcijos trukmė, min
1 (žinomas)	-	H	Me	NO ₂	H	1.5	10
4a	Me	H	Me	CH=CH-CH=CH		1.84	0.3
4b	Et	H	Me	CH=CH-CH=CH		1.26	1
4c	Bn	H	Me	CH=CH-CH=CH		1.1	1
4d	Me	H	Me	MeO	H	1.74	0.3
4e	Pr	H	Me	CH=CH-CH=CH		1.15	1
4f	CH ₂ CH=CH ₂	H	Me	CH=CH-CH=CH		1.17	1
4g*	Me	H	Me	Me	H	1.22	0.5
4h*	Et	H	Me	H	H	1.02	0.5
4i*	Me	H	Me	Br	H	1.32	5
4j*	CH ₂ CH=CH ₂	H	Me	H	H	1.16	3
4k*	Bn	H	Me	H	H	0.86	10

Junginių **4g*-4k*** sintezė aprašyta minėtoje patento paraiškoje Nr.LT2012 082, paduotoje 2012-08-30 ir atitinkamoje PCT/LT2012/000006. Tačiau jų savybės kaip

cianido jonui jautrių chemosensorių, kiek yra žinoma autoriams, nebuvo atskleistos ar akivaizdžios šios srities specialistams.

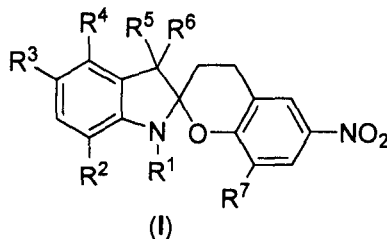
Iš lentelėje pateiktų sugerties pokyčio bei reakcijos trukmės duomenų darytina išvada, kad išradimo junginiai gali būti efektyviai panaudojami kaip cianido jonams jautrūs chemosensoriai, kuriuos, veikiant cianido jonais, atidaromas chromano žiedas, susidarant spalvotam 4-nitrofenoliato chromoforui. Išradimo junginiai gali būti naudojami tiek kokybiniam, tiek ir kiekybiniam cianidų nustatymui.

10 Apibendrinant, siūlomas išradimas, palyginus jį su žinomu technikos lygiu, pasižymi tokiais pagrindiniais privalumais:

1. 1',3,3',4-tetrahidrospiro[chroman-2,2'-indolų] reakcijos su cianido jonais trukmė yra trumpesnė negu žinomų indolo[2,1-*b*][1,3]benzoksazinių; Esant tirpale cianido jonų, panaudojant 1',3,3',4-tetrahidrospiro[chroman-2,2'-indolus] maksimalus spalvos intensyvumas pasiekiamas per ~20 s, kai tuo tarpu panaudojus junginį 1 tai užtrunka ~10 min
- 15 2. 1',3,3',4-tetrahidrospiro[chroman-2,2'-indolai] lengvai susintetinami iš komercinių pradinių junginių;
- 20 3. 1',3,3',4-tetrahidrospiro[chroman-2,2'-indolai] gali būti lengvai modifikuojami, alkilinant bifunkciniais junginiais į indolo žiedo azoto atomą, ir tokiu būdu suteikiant galimybę gauti junginius, turinčius įvairias funkcines grupes, kurios gali dalyvauti polimerizacijos reakcijose, prisijungti prie kvantinio taško ar pan.

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Spiro[chroman-2,2'-indolo] dariniai, kurių bendroji formulė (I)



5 kur

R^1 žymi C_1 - C_4 -alkilą, ω -funkcionalizuotą alkilą, alilą arba benzilą;

R^2 žymi vandenilį arba metilą;

R^3 žymi vandenilį, F, Cl, Br, metilą, alkoksi, fenilą, 2-feniletėn-1-ilą arba feniletinilą;

R^4 žymi vandenilį, arba R^3 ir R^4 kartu yra kondensuoto ciklo dalis: $CH=CH-CH=CH$;

- 10 R^5 , R^6 kiekvienas nepriklausomai žymi metilą, etilą arba R^5 ir R^6 yra spirociklo dalis: -
(CH_2)₄-; -(CH_2)₅-;

R^7 žymi vandenilį arba nitrogrupę,

su sąlyga, kad, jei R^4 ir R^7 abu yra vandenilis, tai R^3 žymi alkoksi.

- 15 2. Junginys pagal 1 punktą, kuris yra 1',1',3'-trimetil-6-nitro-1',3,3',4-tetrahidrospiro[chromen-2,2'-benz[e][2H]indolas] (4a).

3. Junginys pagal 1 punktą, kuris yra 3'-etil-1',1'-dimetil-6-nitro-1',3,3',4-tetrahidrospiro[chromen-2,2'-benz[e][2H]indolas] (4b).

20

4. Junginys pagal 1 punktą, kuris yra 3'-benzil-1',1'-dimetil-6-nitro-1',3,3',4-tetrahidrospiro[chromen-2,2'-benz[e][2H]indolas] (4c).

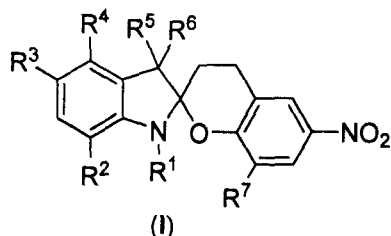
5. Junginys pagal 1 punktą, kuris yra 1',3',3'-trimetil-5'-metoksi-6-nitro-1',3,3',4-tetrahidrospiro[chromen-2,2'-indolas] (4d).

25

6. Junginys pagal 1 punktą, kuris yra 1',1'-dimetil-3'-propil-6-nitro-1',3,3',4-tetrahidrospiro[chromen-2,2'-benz[e][2H]indolas] (4e).

7. Junginys pagal 1 punktą, kuris yra 3'-alil-1',1'-dimetil-6-nitro-1',3,3',4-tetrahidrospiro[chromen-2,2'-benz[e][2H]indolas] (4f).

8. 1',3,3',4-tetrahidrospiro[chroman-2,2'-indolo] junginiai, kurių bendroji formulė (I)



5

kur

R^1 žymi C_1 - C_4 -alkilą, ω -funkcionalizuotą alkilą, alilą arba benzilą;

R^2 žymi vandenilį arba metilą;

R^3 žymi vandenilį, F, Cl, Br, metilą, metoksi, fenilą, 2-fenileten-1-ilą arba feniletinilą;

10 R^4 žymi vandenilį,

arba R^3 ir R^4 kartu yra kondensuoto ciklo dalis: $CH=CH-CH=CH$;

R^5 ir R^6 kiekvienas nepriklausomai žymi metilą, etilą arba R^5 ir R^6 yra spirociklo dalis: $-(CH_2)_4-$; $-(CH_2)_5-$;

R^7 žymi vandenilį arba nitrogrupę,

15 pasižymintys jautrumo cianido jonams savybėmis.

9. Junginiai bendrosios formulės (I) pagal 8 punktą, kur R^1 žymi metilą, etilą, propilą, benzilą, alilą; R^2 žymi vandenilį, metilą; R^3 žymi vandenilį, bromą, metilą, metoksigrupę arba nitrogrupę; R^4 žymi vandenilį, arba R^3 ir R^4 kartu yra kondensuoto ciklo dalis: $CH=CH-CH=CH$; R^5 ir R^6 žymi metilą; R^7 žymi vandenilį.

20

10. Junginys pagal 8 arba 9 punktą, pasirinktas iš grupės, susidedančios iš

1',1',3'-trimetil-6-nitro-1',3,3',4-tetrahidrospiro[chromen-2,2'-benz[e][2H]indolo] (4a);

3'-etil-1',1'-dimetil-6-nitro-1',3,3',4-tetrahidrospiro[chromen-2,2'-benz[e][2H]indolo]

25 (4b);

3'-benzil-1',1'-dimetil-6-nitro-1',3,3',4-tetrahidrospiro[chromen-2,2'-benz[e][2H]indolo] (4c);

1',3',3'-trimetil-5'-metoksi-6-nitro-1',3,3',4-tetrahidrospiro[chromen-2,2'-indolo] (4d);

1',1'-dimetil-3'-propil-6-nitro-1',3,3',4-tetrahidrospiro[chromen-2,2'-benz[e][2H]indolo] (4e);

3'-alil-1',1'-dimetil-6-nitro-1',3,3',4-tetrahidrospiro[chromen-2,2'-benz[e][2H]indolo] (4f);

5 1',3',3',5'-tetrametil-6-nitro-1',3,3',4-tetrahidrospiro[chromen-2,2'-indolo] (4g);

1'-etil-3',3'-dimetil-6-nitro-1',3,3',4-tetrahidrospiro[chromen-2,2'-indolo] (4h);

5'-brom-1',3',3'-trimetil-6-nitro-1',3,3',4-tetrahidrospiro[chromen-2,2'-indolo] (4i);

1'-alil-3',3'-dimetil-6-nitro-1',3,3',4-tetrahidrospiro[chromen-2,2'-indolo] (4j); ir

1'-benzil-3',3'-dimetil-6-nitro-1',3,3',4-tetrahidrospiro[chromen-2,2'-indolo] (4k);

10 pasižymintis jautrumo cianido jonams savybėmis.

11. Junginių pagal bet kurį iš 1-10 punktų panaudojimas kaip chemosensorių cianido jonų aptikimui.

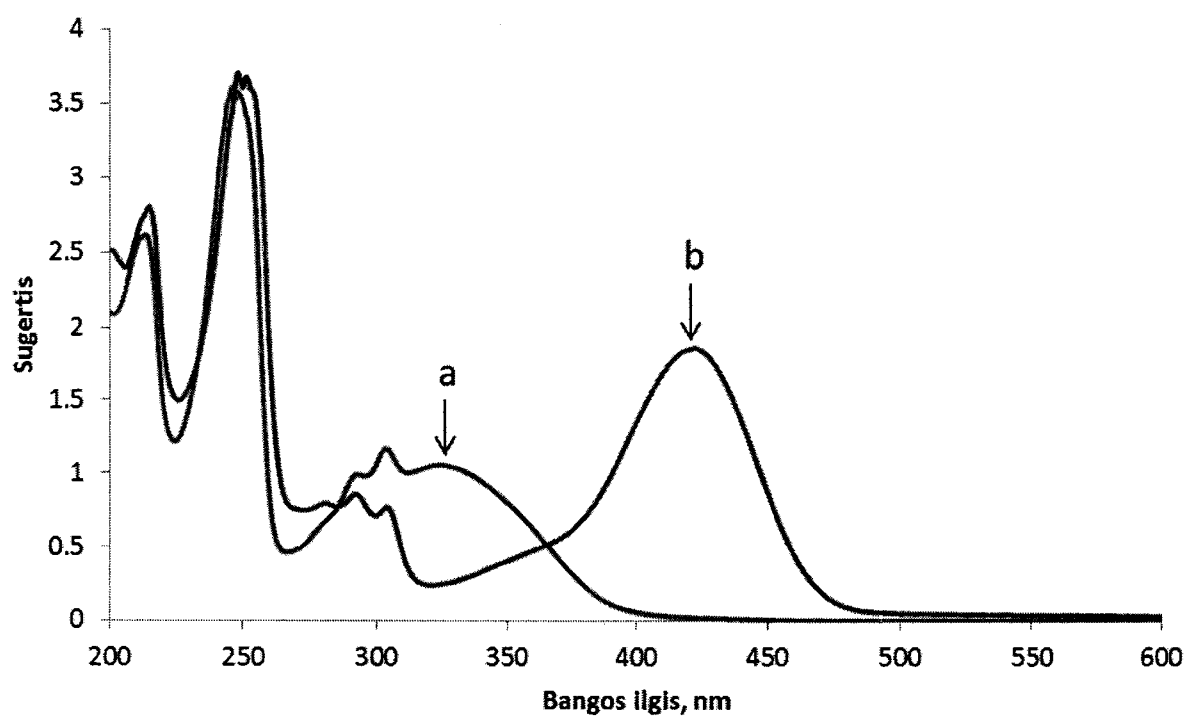


Fig. 1

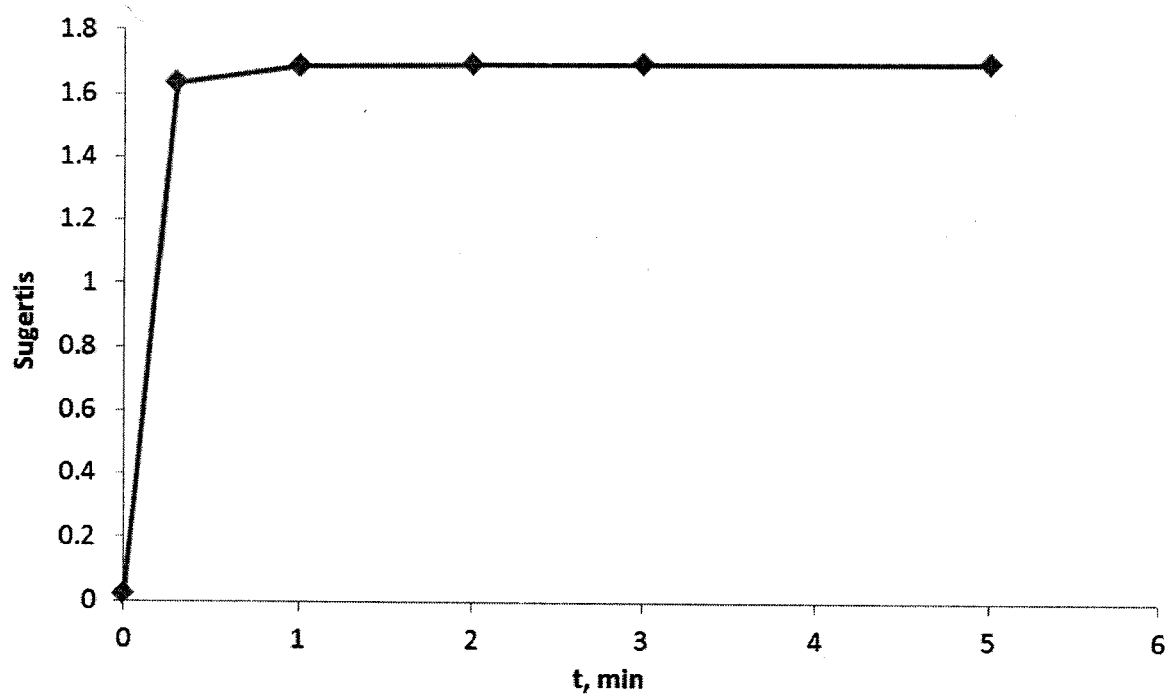


Fig. 2

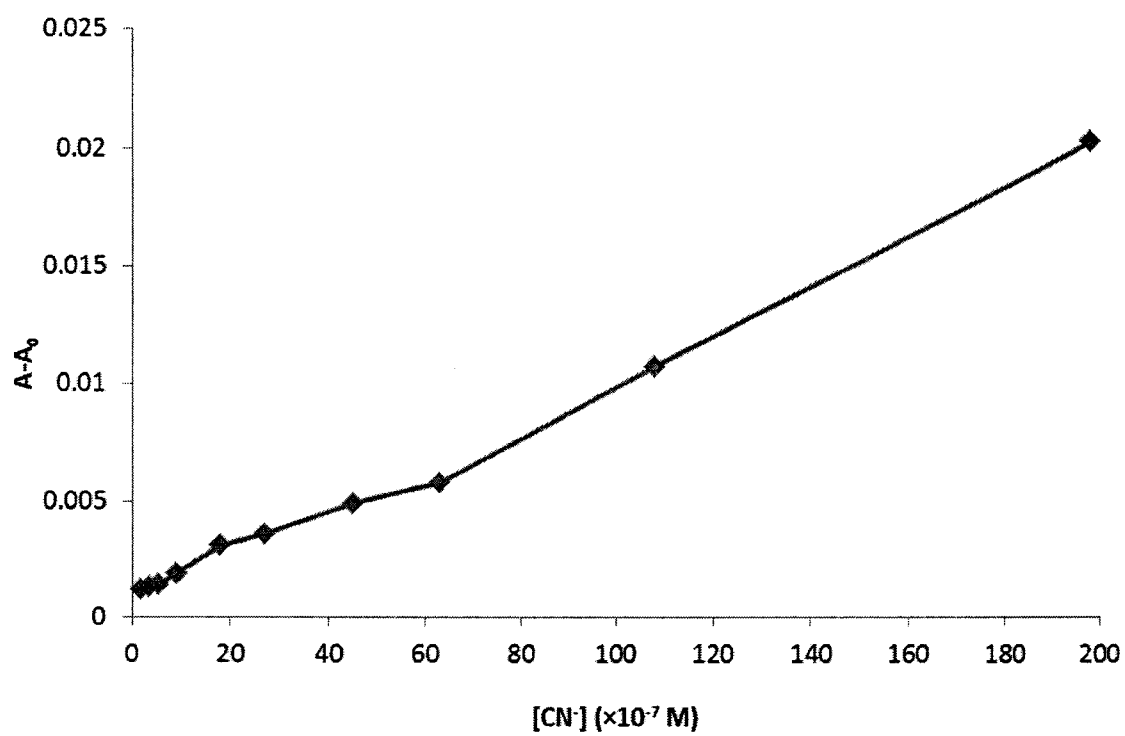


Fig. 3

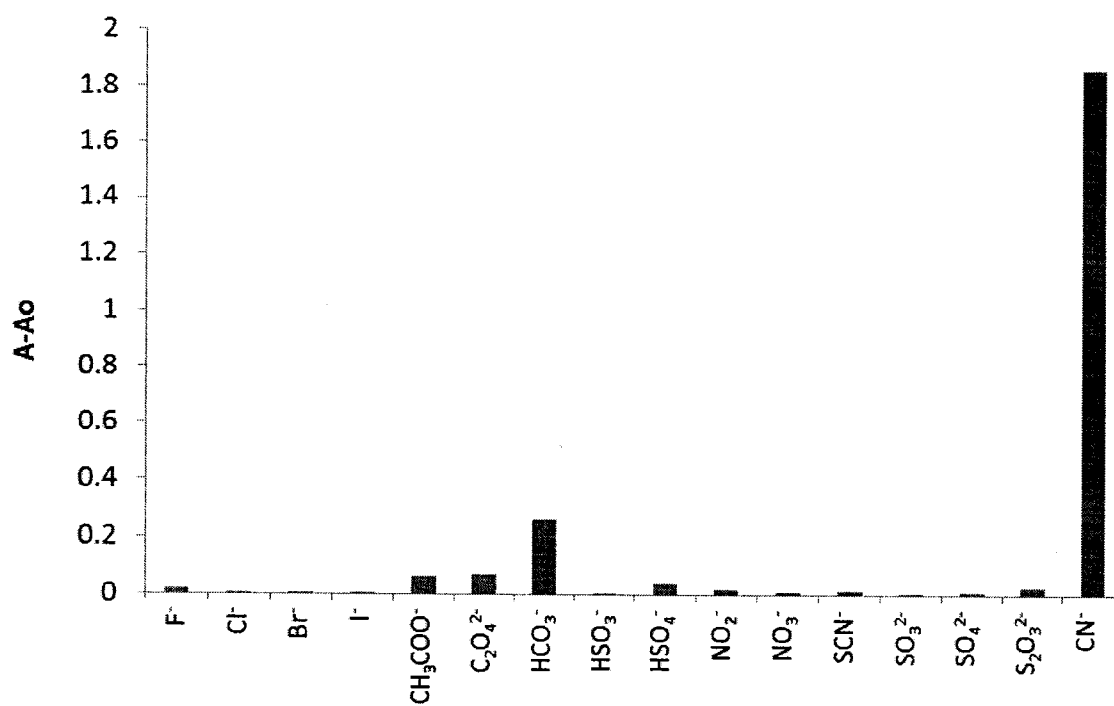


Fig. 4