



VILNIAUS UNIVERSITETAS
CHEMIJOS IR GEOMOKSLŲ FAKULTETAS
CHEMIJOS INSTITUTAS
ORGANINĖS CHEMIJOS KATEDRA

Ugnė Rimkaitė

Chemijos studijų programos

Magistro baigiamasis darbas

**N-ALKIL-N'-(2-PIROLIDINILMETIL)NAFTALENDIIMIDO
SINTEZĖ IR JO KATALITINIŲ SAVYBIŲ TYRIMAS**

Darbo vadovas (-ė)
Asist. dr. Ieva Karpavičienė

(leidimas ginti, data, parašas)

Darbo įteikimo data _____

Registracijos Nr. _____

Vilnius 2021



**VILNIUS UNIVERSITY
FACULTY OF CHEMISTRY AND GEOSCIENCES
INSTITUTE OF CHEMISTRY
DEPARTMENT OF ORGANIC CHEMISTRY**

Ugnė Rimkaitė
Chemistry programme
Master thesis

**SYNTHESIS AND RESEARCH ON THE CATALYTIC
PROPERTIES OF N-ALKYL-N'-(PYRROLIDIN-2-
YLMETHYL)NAPHTHALENDIIMIDE**

Scientific adviser
Assist. dr. Ieva Karpavičienė

(permission to defend, date, signature)

Date of submission _____
Registration No. _____

Vilnius 2021

TURINYS

SANTRUMPOS	4
ĮVADAS	5
1. ORGANOKATALIZATORIAI	6
1.1 Organokatalizatorių klasifikavimas	6
1.1.1 Kovalentinė-nekovalentinė organokatalizė	6
1.1.2 Rūgščių-bazių organokatalizė	7
1.2 Amino katalizatoriai. Prolinas	8
1.2.1 Aktyvacijos mechanizmai	8
1.2.2 Prolino katalizatorių pritaikymas.....	10
2. FOTOREDOKSO KATALIZATORIAI.....	12
2.1 Fotoredokso katalizatorių veikimo principai	12
2.1.1 Fotofizikiniai procesai	12
2.1.2 Fotoredokso reakcijų mechanizmai	13
2.2 Fotoredokso reakcijų klasifikacija	15
3. NAFTALENDIIMIDAI	17
3.1 Natalendiimidų charakteristikos	17
3.2 Naftalendiimidų pritaikymas	18
3.3 Naftalendiimidų fotoredokso katalizatoriai	19
4. REZULTATAI IR JŲ APTARIMAS	21
4.1 N-benzil-2-aminometilpirolidino sintezė.....	21
4.2 NDI sintezė naudojant N-benzil-2-aminometilpirolidiną	22
4.3 N-boc-2-aminometilpirolidino sintezė.....	24
4.4 NDI sintezė naudojant N-boc-2-aminometilpirolidiną	26
4.5 Modelinio NDI katalizatoriaus katalitinių savybių įvertinimas.....	28
5. EKSPERIMENTINĖ DALIS	34
6. IŠVADOS.....	42
7. DARBO TEMA PASKELBTŲ PUBLIKACIJŲ SĄRAŠAS.....	43
LITERATŪROS SĄRAŠAS.....	44
SANTRAUKA	49
SUMMARY	50

SANTRUMPOS

BMR – branduolių magnetinis rezonansas

Boc₂O - di-*tert*-butildikarbonatas

DCM – dichlormetanas

DIPEA – diizopropiletilaminas

DMF – N,N-dimetilformamidas

DMSO – dimetilsulfoksidas

DOX – 1,4-dioksanas

EA – etilo acetatas

ekv. – ekvivalentas

EPR – elektronų paramagnetinis rezonansas

Et – etilo grupė

Hex – heksanas

IR – infraraudonieji spinduliai

IUPAC – Tarptautinė grynosios ir taikomosios chemijos sąjunga

k. t. – kambario temperatūra

LED – šviesą emituojantis diodas

Me – metilo grupė

MTBE – metiltertbutileteris

MW – mikrobangų spinduliuotė

NDI – naftalendiimidis

NTDA – 1,4,5,8-naftalentetrakarboksildianhidridas

TEA – trietilaminas

THF – tetrahidrofuranas

TLC – plonasluoksnė chromatograma

UV-A – 380-315 nm diapazono ultravioletinė spinduliuotė

ĮVADAS

Šiuo darbu siekiama susintetinti modelinį *N*-alkil-*N'*-(2-pirolidinilmetil)naftalendiimidą bei įvertinti jo kaip fotoredokso katalizatoriaus savybes ir pritaikymą intramolekuliniam enaminių aktyvinimui fotocheminiu būdu. Modelinio katalizatoriaus karkasu pasirinkti naftalendiimidai (NDI) yra aromatiniai junginiai, pasižymintys unikaliomis π -rūgštinėmis savybėmis, kurias lemia elektronų deficitinė naftaleno žiedų sistema [1]. Katalitinėje sistemoje NDI pasitarnautų kaip fotoredokso aktyvusis centras ir atliktų elektrono akceptorius-donoro vaidmenį vieno elektrono pernašos (angl. *single electron transfer* SET) procese. Į fotoredokso katalizatoriaus struktūrą inkorporuotas 2-pirolidinilmetilo fragmentas yra prolino – vienos iš dvidešimties pagrindinių α -amino rūgščių – darinys. Dėl gausaus paplitimo gyvuosiuose organizmuose, prolinas yra lengvai prieinamas chiralinis reagentas [2]. Prolino junginiai neretai naudojami chiraliniuose organokatalizatoriuose, kurie taikomi aktyvių tarpinių imino ar enamino struktūrų formavimui bei enantiomeriškai praturtintų (angl. *enantioenriched*) produktų sintezei [3-6]. Modelinėje katalizatoriaus sistemoje 2-pirolidinilmetilo fragmentas atliktų substrato aktyvatoriaus vaidmenį, suformuodamas tarpines enaminių struktūras bei leistų susintetinti enantiomeriškai praturtintus reakcijos produktus. Enantiomerinis grynumas yra kritiškai svarbus biologiniams molekulių atpažinimo ir replikacijos procesams, o enantiomeriškai praturtintų junginių paklausa sparčiai auga su augančiu jų pritaikymu pažangiose medžiagose (ang. *advanced materials*) bei vis griežtėjančiais farmaciniiais reglamentais [7-8]. Efektyvus tokio tipo katalizatorius leistų atlikti šviesa inicijuotą reakciją tarp α,β -nesotaus ketono bei alkeno. Sintezės metu būtų galima gauti enantiomeriškai praturtintus cikloheksanonus, kurie yra bioaktyvių ar pramonėje plačiai naudojamų junginių prekursoriai [6, 9].

Teorinėje dalyje trumpai apžvelgiamos trys sritys, kurias apjungia šio darbo idėja. Kuriamos sistemos veikimo principui suprasti, literatūros apžvalgoje apibrėžiami organokatalizatoriams būdingi enaminių aktyvacijos mechanizmai bei fotokatalizatoriams būdingi šviesa inicijuoti elektronų pernašos procesai. Pasirinktai modelinio katalizatoriaus struktūrai pagrįsti, teorinėje dalyje taip pat aptariamos specifinės naftaleno diimidų savybės.

1. ORGANOKATALIZATORIAI

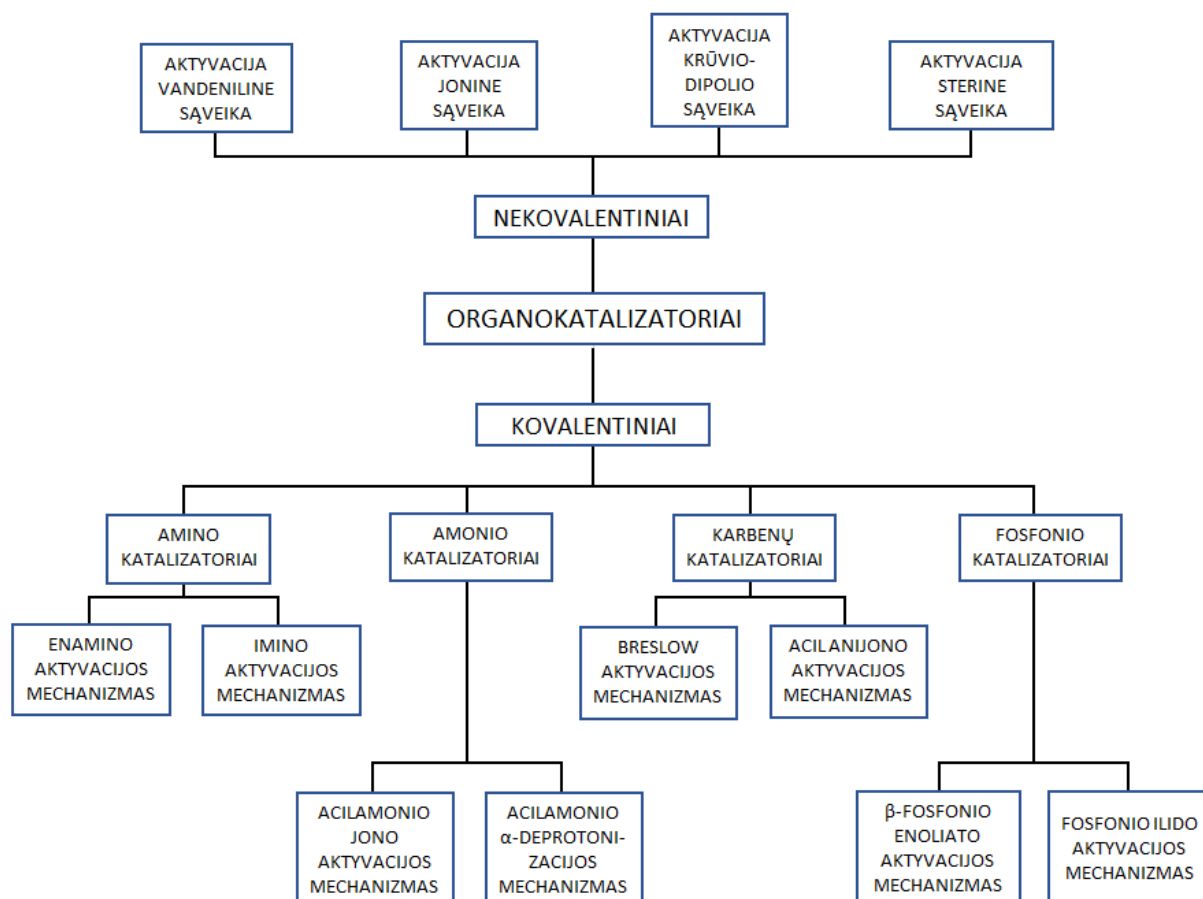
Preciziškų, gamtoje aptinkamų katalitinių sistemų tyrinėjimas paskatino mokslininkus kurti sintetines struktūras, leidžiančias atkartoti biokatalitinius procesus. Tai lėmė naujos cheminės katalizės šakos, vadinamos enantioselektyvia organokatalize, susiformavimą vėlyvaisiais 1990-aisiais. Nepaisant sąlyginai trumpos jos egzistavimo trukmės, organokatalizė dabar yra laikoma perspektyvia ir lygiaverte konkurente dešimtmečius žinomoms bio- bei pereinamųjų metalų katalizėms. Tai viena iš labiausiai klestinčių sričių organinėje sintezėje, kuri leidžia atlikti tiek daugybę klasikinių katalitinių kitimų, tiek inovatyvių ir vis dar iššūkį keliančių transformacijų. Šioje chemijos šakoje naudojami katalizatoriai yra stabilūs, lengvai modifikuojami, sąlyginai pigūs, mažai kenksmingi chiraliniai organiniai dariniai, kurie leidžia atlikti enantioselektyvią sintezę. Enantiomeriškai praturtintų reakcijų paklausa yra ypač didelė natūralių produktų sintezėje, vaistų pramonėje, aukšto grynumo cheminių medžiagų gamyboje [10-12]. 2019 m. IUPAC teigimu, enantioselektyvūs organokatalizatoriai yra viena iš dešimties svarbiausių cheminių inovacijų, galinčių padaryti Žemę tvaresne [13].

1.1 Organokatalizatorių klasifikavimas

Katalizatorių veikimas yra paremtas jų gebėjimu suaktyvinti substratus ir sumažinti reakcijos aktyvacijos energiją. Organokatalizatoriams yra būdingi keli skirtingi katalizuojamų reakcijų aktyvacijos mechanizmai, kuriais paremtas jų klasifikavimas. Literatūroje plačiai taikomos dvi organokatalizės ir organokatalizatorių klasifikavimo sistemos: kovalentinė-nekovalentinė bei rūgščių-bazių organokatalizė [14, 15].

1.1.1 Kovalentinė-nekovalentinė organokatalizė

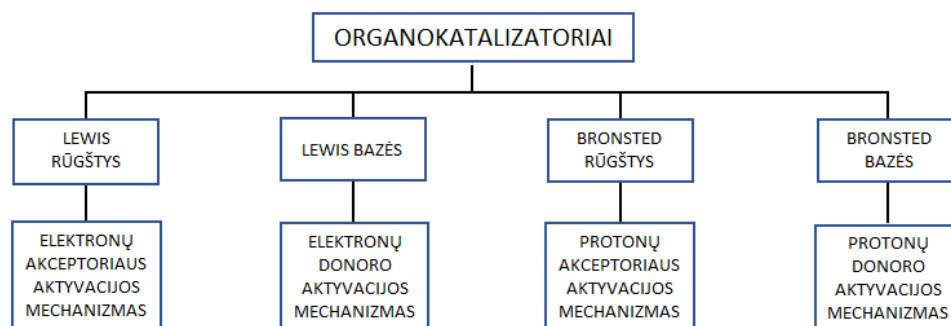
Šioje klasifikavimo sistemoje skiriami kovalentiniai ir nekovalentiniai organokatalizatoriai. Kovalentiniais laikomi tokie katalizatoriai, kurie aktyvuoja substratą, sudarydami naują kovalentinę jungtį. Šiems organokatalizatoriams priskiriami ypač plačiai naudojami amino katalizatoriai, karbenai, fosfinai ir kiti. Nekovalentinių katalizatorių katalizinis ciklas paremtas silpnos tarpmolekulinės sąveikos, dažniausiai vandenilinių ryšių arba joninės sąveikos, susidarymu tarp katalizatoriaus ir reagento. Kaip pavyzdys, tokiems organokatalizatoriams priskiriami tarpfaziniai katalizatoriai [12, 14-16]. Keletas plačiau naudojamų kovalentinės-nekovalentinės klasifikacijos organokatalizatorių klasių bei jiems būdingų aktyvacijos mechanizmų pateikiami 1 schemeje.



1 schema

1.1.2 Rūgščių-bazių organokatalizė

Rūgščių-bazių klasifikavimo sistemoje skiriami keturių rūšių organokatalizatoriai: Lewis bazės – organokatalizatoriai elektronų poros donorai, Lewis rūgštys – organokatalizatoriai elektronų poros akceptorai, Bronsted bazės – organokatalizatoriai protonų akceptorai bei Bronsted rūgštys – organokatalizatoriai protonų donorai (2 schema). Visų jų aktyvacijos mechanizmai paremti elektrono arba protono pernaša tarp katalizatoriaus bei substrato arba reakcijos mišinyje susidarancios tarpinės substrato struktūros. Lewis bazės sudaro didžiąją dalį visų žinomų organokatalizatorių, o jų katalizuojamų reakcijų įvairovė labai didelė. Organinės Lewis rūgštys yra gan retos katalizinės sistemos. Bene plačiausiai žinomi šios klasės atstovai yra tarpfaziniai ketvirtinių amonio druskų organokatalizatoriai. Bronsted bazėmis katalizuojamų kitimų įvairovė nėra didelė. Stereoselektyvios anhidridų alkoholinimo reakcijos (angl. *alcoholysis of anhydrides*) yra dominuojanti tokios organokatalizės pritaikymo sfera. Chiralinių organinių Bronsted rūgščių pritaikymą galima laikyti nauja, bet perspektyvia organokatalizės kryptimi. Enantioselektyvios, vandenilniais ryšiais aktyvuojamos Strecker reakcijos yra viena svarbiausių Bronsted rūgštinių katalizių [14, 15].



2 schema

Svarbu paminėti, kad dažnu atveju, katalizatorių klasifikavimas yra sąlyginis. Tai lemia ribotos tarpinių reakcijos vyksmų žinios, neleidžiančios tiksliai įvardinti konkrečiam katalizatoriui būdingo aktyvacijos mechanizmo. Klasifikavimą neretai apsunkina ir bifunkcinė organinių katalizatorių prigimtis. Daugelis organokatalizatorių pasižymi tiek rūgštims, tiek bazėms būdingomis savybėmis, sudaro tiek kovalentines jungtis, tiek nekovalentines sąveikas [12, 14, 15].

1.2 Amino katalizatoriai. Prolinas

Akademineje ir industrinėje organokatalizėje dominuoja amino katalizatoriai – įvairiomis funkcinėmis grupėmis modifikuoti chiraliniai aminai, kuriems būdingi iminų ar enaminų aktyvacijos mechanizmai. Platus jų pritaikymas remiasi nesudėtingu C-C ryšio formavimu klasikinėmis, gerai žinomomis reakcijomis; tirpumu vandenyje, išvengiant organinių tirpiklių naudojimo, ir kita. Šios klasės katalizatoriais ar jų prekursoriais dažniausiai pasirenkamos gamtinės amino rūgštys ar peptidai [16-18].

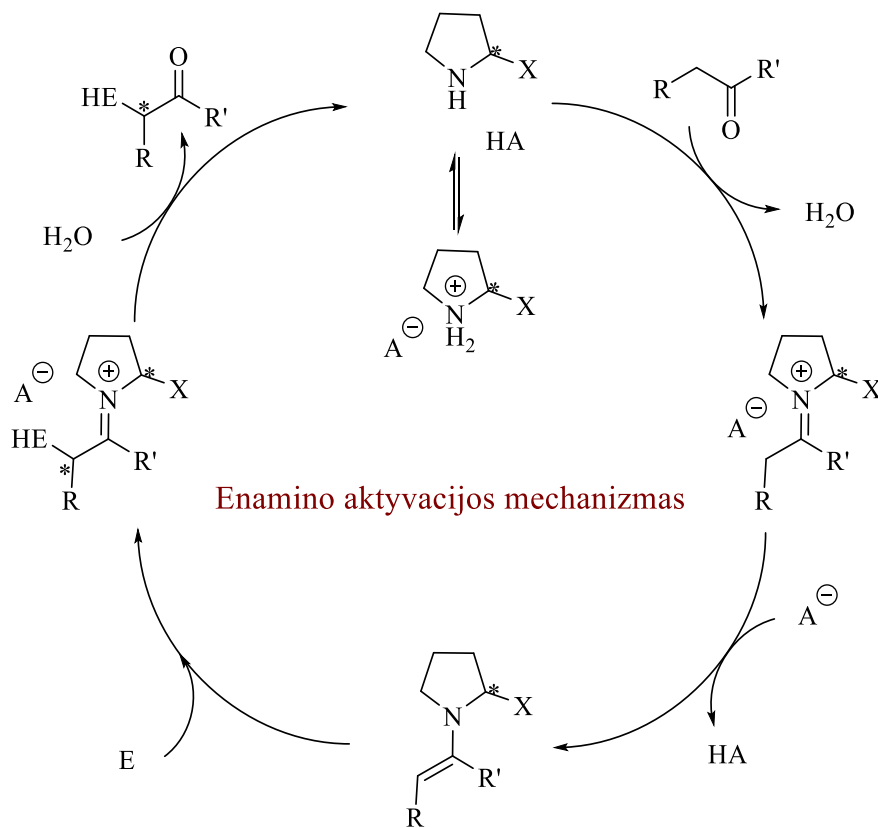
Prolinas bei jo fragmentą turinčios struktūros neabejotinai yra viena svarbiausių amino katalizatorių grupių. Intensyvus įvairių prolino darinių pritaikymas organokatalizatorių sintezei yra paremtas keliais faktoriais. Gausus šios amino rūgšties paplitimas gamtoje, paverčia prolina pigia ir nesunkiai prieinama žaliava. Bifunkcinė jo prigimtis ne tik leidžia atlikti daugybę nesunkių modifikacijų, bet lemia ir bazėms, ir rūgštims būdingą elgseną kataliziniame cikle. Prolinas taip pat pasižymi palankia erdvine geometrija (funkcinių grupių išsidėstymu), kuri užtikrina tarpines struktūras stabilizuojančių tarpmolekulinių sąveikų susidarymą. Svarbi prolino struktūrinė ypatybė yra kitoms gamtinėms amino rūgštims nebūdinga antrinio amino funkcinė grupė, kuri lemia didesnę pKa vertę bei stipresnes nukleofilines savybes [18, 19].

1.2.1 Aktyvacijos mechanizmai

Prolino bei kitų amino katalizatorių katalizuojamos reakcijos vyksta pagal enamino arba imino aktyvacijos mechanizmą. Abu šie mechanizmai yra sąlyginai panašūs tarpusavyje, tačiau skiriasi generuojama aktyvia tarpine forma.

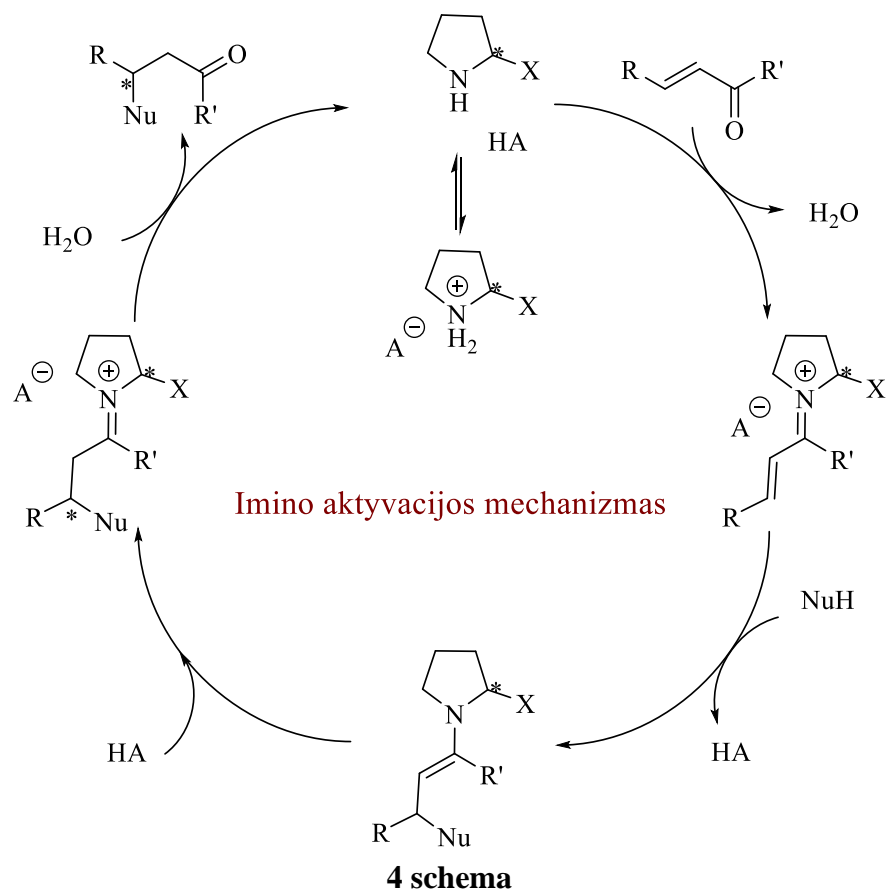
Katalizei vykstant pagal enamino aktyvacijos mechanizmą, katalizatoriaus ir substrato sąveika generuoja stabilią nukleofilinę struktūrą, tad tokia organokatalizė dažniausiai taikoma enolizuotis gebančių karbonilų α -padėties funkcionalizacijai įvairiais elektrofilais (3 schema). Bendrinis šios katalizės mechanizmas apima keturias stadijas. Pirmosios stadijos metu vyksta Brønsted rūgšties ko-katalizuojama (angl. *co-catalysed*) karbonilinės grupės kondensacija, kurios metu sistemoje

suformuojamas imino jonas. Vėliau, konjuguota Bronsted bazė atplėšia vieną iš α -padėtyje esančių imino protonų. Šiuo procesu generuojamas enaminas, kuris pasižymi stipriomis nukleofilinėmis savybėmis. Trečiosios stadijos metu vyksta nukleofilo ataka ir reakcijos mišinyje susidaro imino jonas. Vykstant imino hidrolizei gaunamas tikslinis reakcijos produktas bei generuojamos pradinės amino katalizatoriaus ir ko-katalizatoriaus struktūros, galinčios inicijuoti naują katalizinį ciklą.



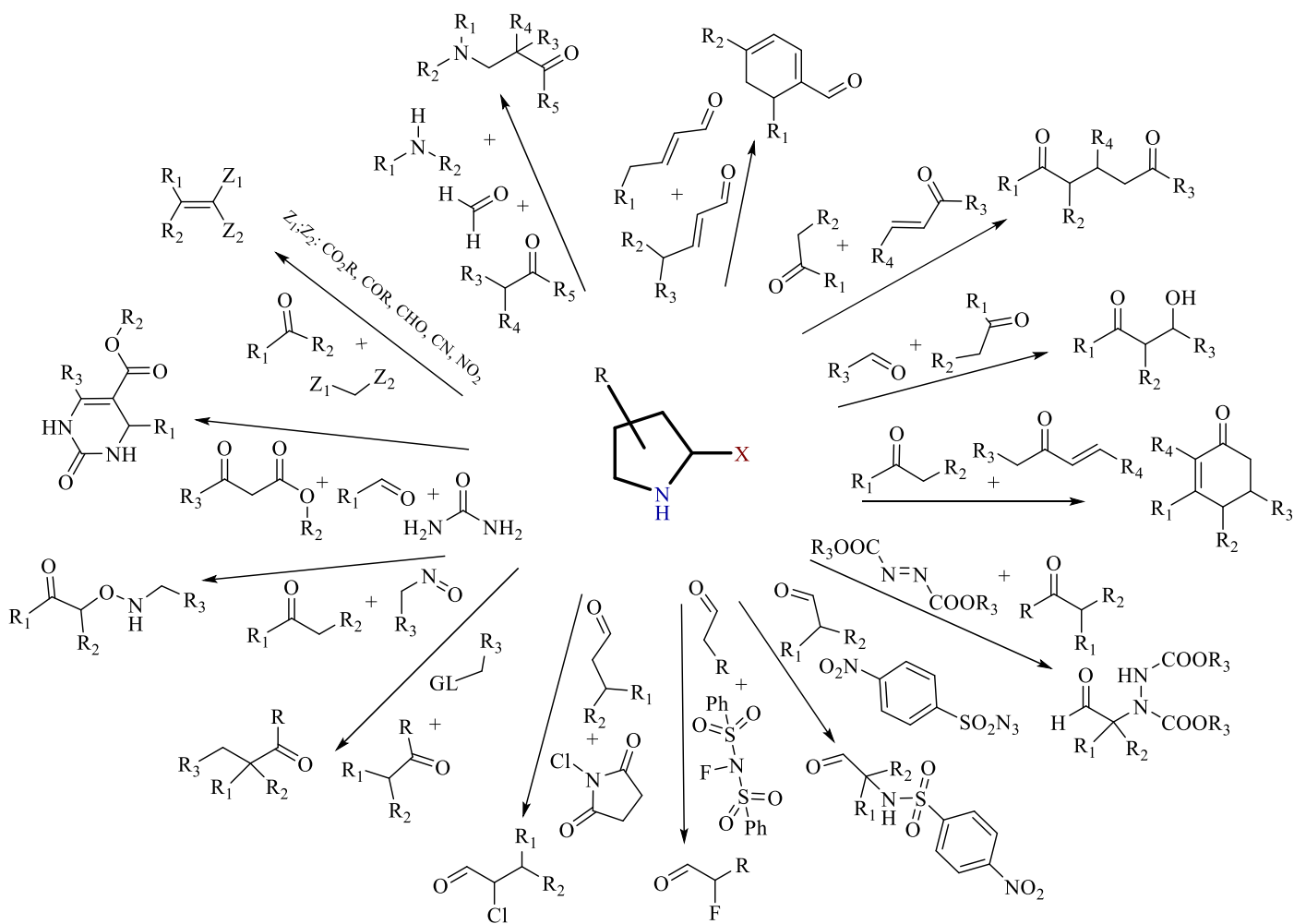
3 schema

Imino aktyvacijos mechanizmo sistemoje susidarantis tarpinis produktas pasižymi elektrofilinėmis savybėmis, tad tokia organokatalizė dažnai taikoma α,β -nesočių karbonilinių junginių β -padėties funkcionalizavimui nukleofilais (4 schema). Bendrinis šios katalizės mechanizmas sudarytas iš keturių stadijų. Analogiškai kaip ir enaminų aktyvacijos mechanizme, katalitinis ciklas prasideda rūgšties ko-katalizuojama kondensacijos reakcija. Šiuo kitimu generuojamas α,β -nesotus imino jonas, kuriam būdingos stipresnės, nei α,β -nesočiam substratui, elektrofilinės savybės. Antroje stadijoje vyksta nukleofilo ataka. Jos metu susidaro β -funkcionalizuotas enaminas. Rūgšties poveikyje sistemoje įsivyrąja tautomerinė pusiausvyra tarp enamino ir imino jono struktūrų. Vykstant imino hidrolizei generuojamas tikslinis reakcijos produktas bei laisvas organokatalizatorius, kuris gali iš naujo pradėti katalizinį ciklą [10, 19-21].



1.2.2 Prolino katalizatorių pritaikymas

Prolino katalizatoriai be galo plačiai taikomi karbonilinių junginių chemijoje. Literatūroje apstu vargiai suskaičiuojamų prolino bei jo darinių katalizuojamų, stereoselektyvių aldolių, Mannich, Michael, Robinson, Diels-Alder, Biginelli, Knoevenagel reakcijų pavyzdžių. Taip pat žinomos aminorūgščių ir peptidų sintezės bei amininimo, oksidavimo, alkilinimo, halogeninimo, sulfonamininimo ir aminoksilinimo (angl. *aminoxylation*) metodai, kuriuose naudojami katalitiniai prolino fragmentą turinčių junginių kiekiai. (5 schema). [16, 17, 19, 22-25].



5 schema

Pastaraisiais metais sparčiai auga imino ir enamino aktyvacijos mechanizmais paremtos katalizės pritaikymas enantioselektyvioms fotocheminėms reakcijoms. Jų metu, kartu su amino katalizatoriais, naudojamos fotochemiškai aktyvios struktūros: tiek organiniai fotokatalizatoriai, tiek pereinamųjų metalų kompleksai. Tokio pobūdžio katalizė plačiausiai taikoma aldehydų bei ketonų α -padėties funkcionalizavimui. Reakcijų metu dažniausiai naudojami halogeninti substratai, kuriems dalyvaujant fotoredokso cikle, generuojami alkilradikalai. Šios radikalinės dalelės prisijungia prie tarpinių enaminių, iminių struktūrų, susidariusių organokatalizatoriui aktyvuojant karbonilinį substratą. Vykstant tolimesniems fotoredokso ir organokatalizės mechanizmų etapams, generuojama nauja, α -funkcionalizuota karbonilinė struktūra. Svarbu paminėti, kad integruoti foto- ir organokatalizės procesai, jų eiga bei aktyviųjų tarpinių dalelių prigimtis nėra vienareikšmiai, tad literatūroje egzistuoja daug skirtingų enantioselektyvių fotocheminių reakcijų mechanizmų [26, 27].

2. FOTOREDOKSO KATALIZATORIAI

Pastarųjų dešimtmečių mokslo pažanga lėmė iš naujo išaugusį susidomėjimą organinės sintezės sritimi, kurios varomoji jėga yra radikaliniai procesai. Kartu su šiuo susidomėjimu, itin išaugo ir fotochemijos svarba. Bene reikšmingiausia ir sparčiausiai vystoma šios srities šaka organinėje chemijoje yra fotoredokso (angl. *photoredox*) katalizatorių kūrimas ir jų pritaikymas. Fotoredokso katalizatoriai – organiniai junginiai, kurie absorbuodami šviesos energiją sukelia energijos pernašos EnT (angl. *energy transfer*) ar elektronų pernašos ET (angl. *electron transfer*) procesus bei taip pagreitina, inicijuoja cheminę reakciją.

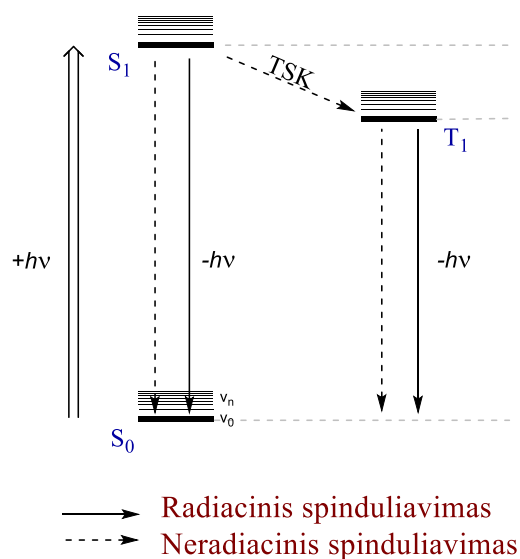
Fotoredokso katalizatoriai yra itin svarbūs inovatyvioje sintezėje, nes fotocheminių reakcijų metu generuoja dideliu cheminiu reaktyvumu pasižyminčias tarpines radikalines struktūras, kurių gavimas kitais cheminiais metodais yra sudėtingas ar net neįmanomas. Organinių fotoredokso katalizatorių pritaikymas atveria galimybes naujų sintezės būdų, kuriems naudojami substratai įprastiniais sintezės metodais yra laikomi nereaktingais, atradimu ir optimizavimu.

Susidomėjimą fotoredokso katalizatoriais lemia ir jų pranašumas dabar plačiai taikomų pereinamųjų metalų katalizatorių atžvilgiu. Fotoredokso katalizatorių veikimas yra paremtas šviesos – bene pigiausio energijos šaltinio – sugertimi, o ne brangių ir retų metalų, tokių kaip Ir, Ru, Pt, Pd gebėjimu koordinuoti ir suaktyvinti reagentus. Organiniai junginiai, pasižymintys fotoredokso procesą katalizuojančiomis savybėmis, daugeliu atveju yra mažiau aplinką teršiantys ir mažiau toksiški dariniai nei pereinamųjų metalų kompleksai.

2.1 Fotoredokso katalizatorių veikimo principai

2.1.1 Fotofizikiniai procesai

Fotokatalizatorių bei kitų fotochemiškai aktyvių struktūrų reaktyvumą fotocheminėse reakcijose apsprendžia šviesos sugerties metu vykstantys fotofizikiniai procesai bei jų generuojamos sužadintos būsenos. Šiems vyksmams paaiškinti dažnai pasitelkiamos supaprastintos energijos būvio diagramos (6 schema).



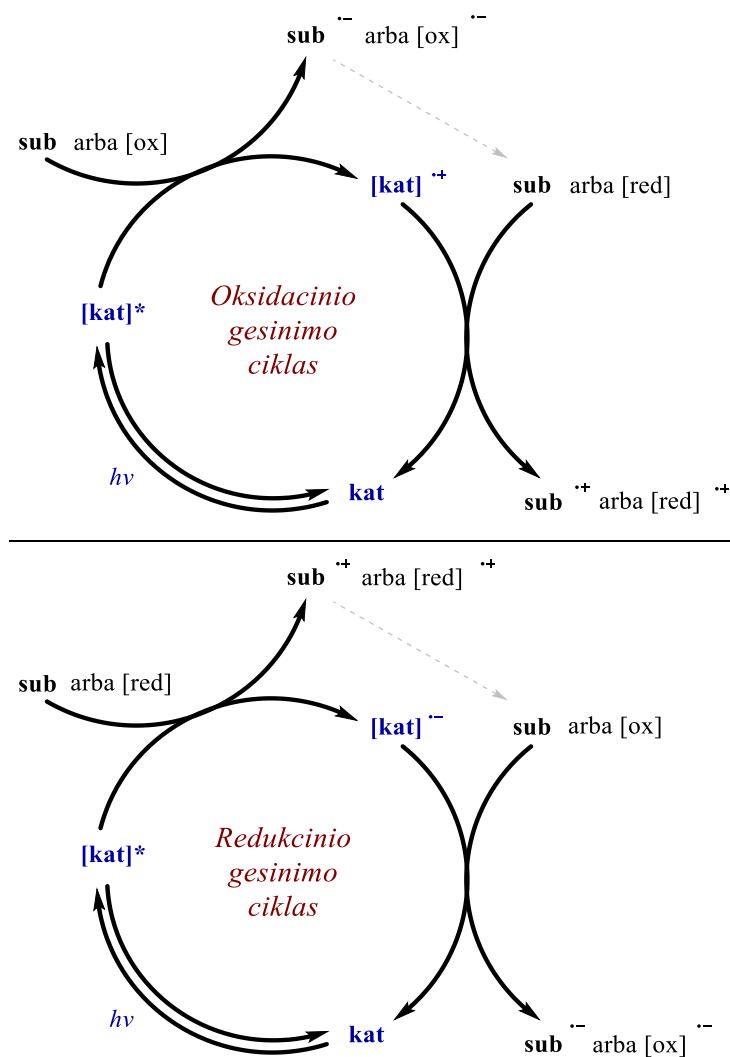
6 schema

Molekulei absorbuojant šviesos energiją (+hv) yra generuojama sužadintos būsenos struktūra, kurioje elektronas iš nesužadintos singletinės orbitalės (angl. *ground state singlet*) S_0 peršoka į aukštesnės energijos orbitalę (angl. *excited singlet state*). Priklausomai nuo sugertos elektromagnetinės spinduliuotės dydžio, šis šuolis gali vykti į kelias skirtingas aukštesnės energijos orbitales. Nepriklausomai nuo to, į kurią sužadintą orbitalę vyko elektrono šuolis, pikosekundės trukmės laiko intervale vyksta relaksacijos procesas, kurio metu išspinduliuavęs šviesos kvantą ar praradęs dalį energijos šilumos pavidalu, elektronas peršoka į mažiausios energijos sužadintą singletinę orbitalę (angl. *first singlet excited state*) S_1 . Taip generuojama sužadinta būsena S_1 . Fluorescencijos arba vidinės konversijos būdais (-hv) S_1 gali grįžti į pradinę nesužadintą būseną S_0 , kurioje molekulė yra fotochemiškai nereaktyvi, nes turi per mažai energijos. Lygiagrečiai šiems procesams, gali vykti tarpsteminis perėjimas (TSP) (ang. *intersystem crossing, ISC*), kurio metu molekulė pereina iš S_1 į mažiausios energijos sužadintą tripletinę būseną (angl. *first triplet excited state*) T_1 . Pagal kvantinės teorijos principus šis perėjimas yra draustinis, nes jo metu kinta elektrono sukiny, ir vyksta retai. Panašiai kaip S_1 , fosforoscencijos arba vidinės konversijos būdais (-hv) T_1 gali pereiti į pradinę būseną S_0 , tačiau analogiškai S_1 perėjimui į S_0 , šis vyksmas nėra fotochemiškai palankus. Pasižymėdamas ilgiausia gyvavimo trukme (nuo nanosekundės iki milisekundės dalių) S_1 ir T_1 yra fotochemiškai svarbiausios sužadintos būsenos, kuriose galima energijos pernaša ir/ar elektronų pernaša tarp sužadintos būsenos fotoredokso katalizatoriaus bei nesužadintos būsenos substrato. Šiais procesais gaunamos tarpinės radikalinės struktūros, pasižyminčios dideliu cheminiu reaktyvumu. Lyginant su T_1 , S_1 yra lengviau generuojama sužadinta būsena turinti platesnį oksidacinio-redukcinio potencialo intervalą, tad yra palankesnė aktyvi forma fotoredokso katalizei vykti.

Gan svarbus faktorius šviesos sugerties procese yra absorbcijos maksimumas. Šis parametras fotoredokso katalizatoriams turi atitikti sąlyginai ilgą bangos ilgį, kuris leistų generuoti sužadintą būseną sugeriant mažos energijos fotonus ir taip išvengiant pašalinių fotocheminių vyksmų sistemoje. Kita vertus, mažos energijos sužadintos būsenos pasižymi silpnesnėmis oksidacinėmis-redukcinėmis savybėmis, o tai lemia prastą katalizatoriaus aktyvumą fotoredokso procese. Optimalus absorbcijos maksimumas yra regimosios šviesos intervale, tačiau didžioji dalis molekulių pasižymi UV spinduliuotės sugertimi.

2.1.2 Fotoredokso reakcijų mechanizmai

Dauguma fotoredokso katalizatorių veikia pagal vieną iš dviejų pagrindinių mechanizmų: oksidacinio gesinimo ciklą (angl. *oxidative quenching cycle*) arba redukcinio gesinimo ciklą (angl. *reductive quenching cycle*) (7 schema). Abiejuose mechanizmuose elektrono pernešimas, kitaip dar vadinamas sistemos gesinimu (angl. *quench*), vyksta du kartus. Pirminio gesinimo procesas fotochemiškai yra svarbesnis, nes jo metu pasireiškia fotoindukuota elektronų pernaša (angl. *photo-induced electron transfer, PET*). Antriniu gesinimu stebima ET nėra tiesioginė fotofizikinių procesų pasekmė. Esminis mechanizmų skirtumas yra pirminio gesinimo metu vykstančios elektronų pernašos kryptis sužadinto katalizatoriaus atžvilgiu.

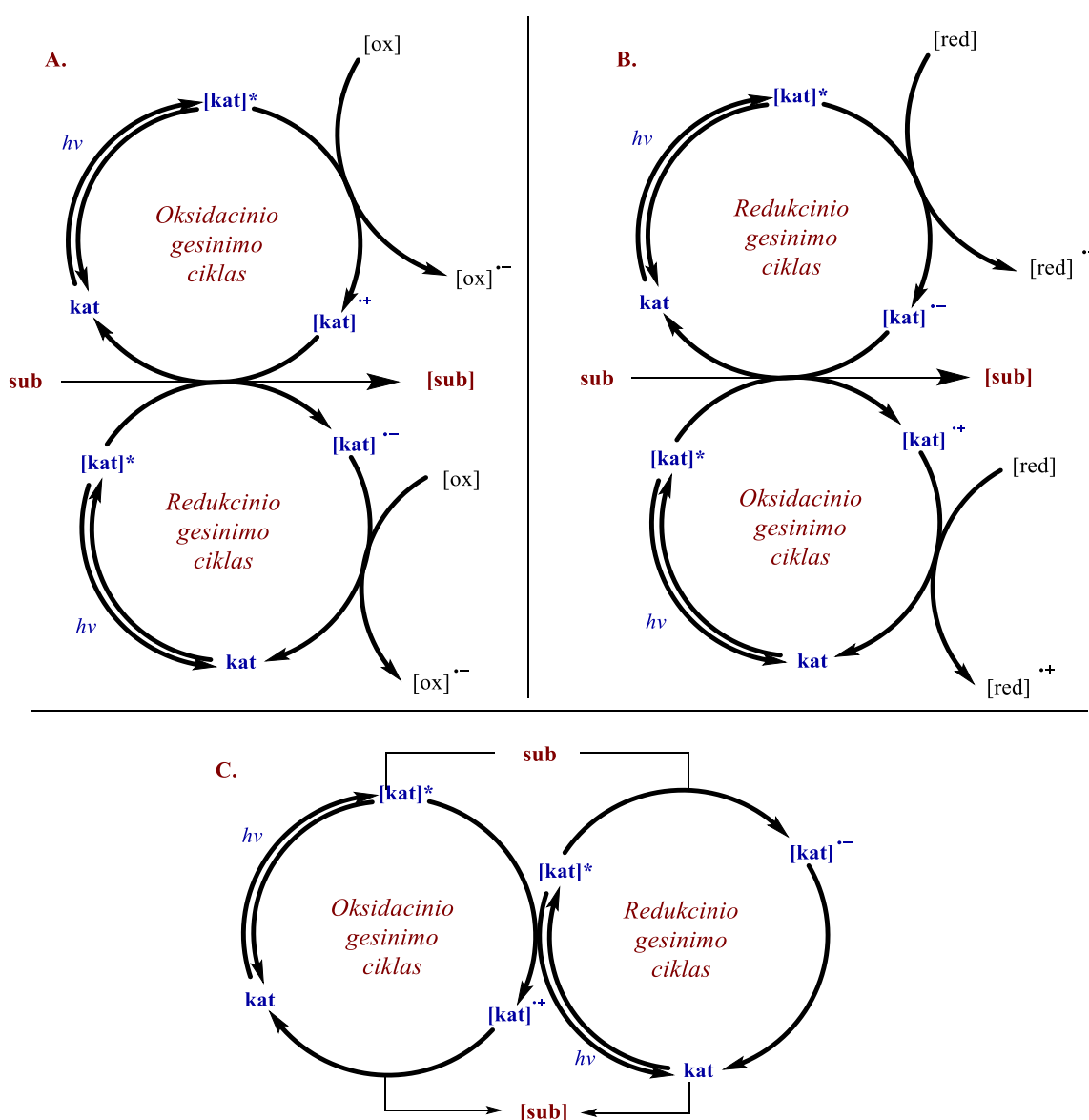


Tiek oksidacinio, tiek redukcinio gesinimo ciklai yra analogiški, sudaryti iš trijų etapų, tačiau vyksta priešingomis kryptimis. Pirmas abiejų mechanizmų etapas yra katalizatoriaus (kat) sužadimas jam absorbuojant šviesą. Šis procesas detaliau jau buvo aptartas anksčiau (2.1.1). Antrojo etapo metu katalizatoriaus sužadinta būseną ([kat]*) yra gesinama vykstant PET. Oksidacinio gesinimo cikle elektronas pernešamas nuo katalizatoriaus link substrato (sub) arba reakcijos mišinyje esančio pašalinio oksidatoriaus ([ox]). Šiuo atveju fotoredokso katalizatorius yra reduktorius – elektrono donoras. Redukcinio gesinimo cikle PET vyksta nuo substrato arba reakcijos mišinyje esančio pašalinio reduktoriaus ([red]) link katalizatoriaus, kuris atlieka oksidatoriaus – elektrono akceptoriaus funkciją. Oksidacinio gesinimo cikle minėtu antruoju etapu sistemoje yra generuojamas katalizatoriaus katijonradikalas, o redukciniame – katalizatoriaus anijonradikalas. Trečiuoju etapu abiejuose mechanizmuose sistema yra grąžinama į pirminę padėtį – vyksta antrinis gesinimas. Susidariusios radikalinės katalizatoriaus struktūros yra redukuojamos (oksidacinio gesinimo cikle) arba oksiduojamos (redukcinio gesinimo cikle) iki nesužadintos būsenos katalizatoriaus. Šiuose procesuose taip pat vyksta elektronų pernaša, leidžianti generuoti substrato arba reakcijos mišinyje esančio pašalinio reduktoriaus (oksidacinio gesinimo cikle)/oksidatoriaus (redukcinio gesinimo cikle) radikalines daleles [28, 29].

2.2 Fotoredokso reakcijų klasifikacija

Abiejuose minėtuose fotoredokso reakcijų mechanizmuose yra trys galimos fotoredokso proceso baigtys substrato atžvilgiu. Tai priklauso nuo to, kurio etapo elektrono pernašoje dalyvauja substratas.

Pirmuoju atveju substratas perėjęs fotoredokso ciklą lieka oksiduotoje formoje – sistemoje generuojamas substrato katijonradikalas. Fotoredokso procesas traktuojamas oksidacine reakcija (8 schema, A.). Ši baigtis galima tuomet, kai sistemoje yra papildomas oksidatorius, kuris dalyvauja PET reakcijai vykstant pagal oksidacinio gesinimo mechanizmą arba ET – reakcijai vykstant pagal redukcinio gesinimo mechanizmą. [28, 29].



8 schema

Antruoju atveju substratas perėjęs fotoredokso ciklą lieka redukuotoje formoje – sistemoje generuojamas substrato anijonradikalas. Fotoredokso procesas traktuojamas redukcine reakcija (8 schema, B.). Ši baigtis galima tuomet, kai sistemoje yra papildomas reduktorius, kuris dalyvauja

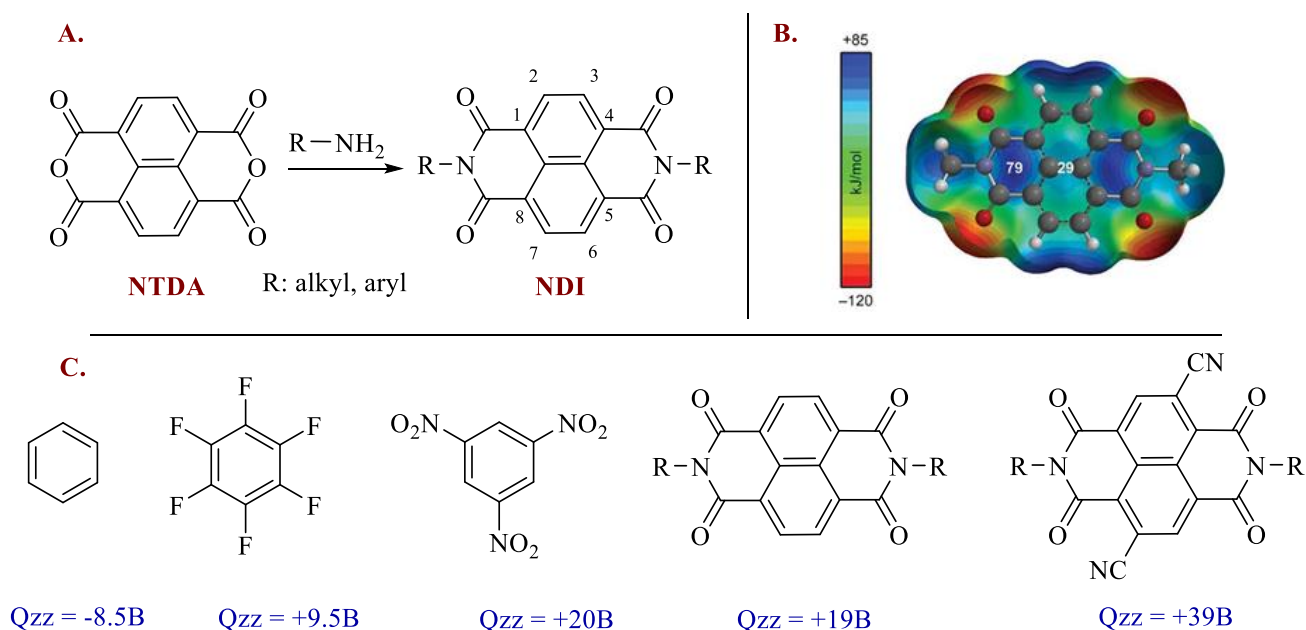
pirminiame gesinime reakcijai vykstant pagal redukcinio gesinimo mechanizmą arba antriniame gesinime – reakcijai vykstant pagal oksidacinio gesinimo mechanizmą [28, 29].

Trečiuoju atveju substratas perėjęs fotoredokso ciklą lieka neutralioje redokso formoje. Ši baigtis yra labiausiai komplikauta ir galima tuomet, kai substratas/reagentas dalyvauja abiejuose elektronų pernašos procesuose, dažnai tarpininkaujant redokso ko-katalizatoriui (angl. *redox-active co-catalyst*) [28, 29]. Toks fotoredokso procesas traktuojamas redokso neutralia reakcija (8 schema, C.).

3. NAFTALENDIIMIDAI

3.1 Natalendiimidų charakteristikos

Naftalendiimidai NDI yra neutralūs aromatiniai junginiai, nesunkiai gaunami atliekant naftaleno tetrakarboksirūgšties dianhidrido NTDA bei pasirinkto pirminio amino kondensaciją (1 paveikslas, A). Pirmieji NDI buvo susintetinti septintame praėjusio amžiaus dešimtmetyje, tačiau susidomėjimas šiais junginiais išaugo tik 1990-aisiais, pradėjus vystyti supramolekulių chemijos sričiai.

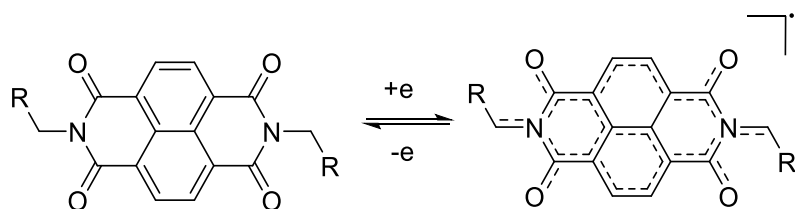


1 paveikslas

Daugeliui NDI būdingas cheminis stabilumas bei terminis atsparumas. Greta šių privalumų, unikali NDI junginių charakteristika yra π rūgštinis aromatinis paviršius. Jį lemia ypatinga naftaleno diimido sandara. Priešingose NDI karkaso pusėse esančios imidų grupės sukelia molekulėje labai stiprią aromatinės π sistemos poliarizaciją. Dėl jos naftaleno žiedų struktūroje pasireiškia elektronų trūkumas: aromatinė sistema pasižymi teigiamu kvadrupolio momentu (teigiamomis elektrostatinio potencialo paviršiaus reikšmėmis) ir stipriomis π rūgštinėmis savybėmis (paveikslas 1 B, C). Toks reiškinys yra retas ir būdingas labai nedidelei organinių darinių grupei. Be to, dalį tokių junginių sunku papildomai chemiškai modifikuoti, neprarandant minėto π rūgštingumo. Skirtingi pakaitai NDI imido fragmentuose turi tik labai nedidelę įtaką naftalendiimidų elektrocheminėms charakteristikoms, tad NDI junginiai gali būti nesunkiai funkcionalizuojami. Naftaleno karkase esančios laisvos 2, 3, 6, 7 padėties leidžia modifikuoti NDI akceptorinėmis grupėmis ir taip dar labiau sustiprinti šių darinių π -rūgštinę prigimtį. NDI π rūgštingumas užtikrina geras krūvio pernašos, elektroninio laidumo charakteristikas, oksidacinį – redukcinį aktyvumą; kartu su erdvine molekulės geometrija (maža molekulė, kurios sąlyginai didelė paviršiaus ploto dalis yra plokščia) lemia gebėjimą sudaryti savitvarkes supramolekulines struktūras. Šie aspektai paverčia naftalendiimidus stipriausiomis žinomomis organinėmis π rūgštimis ir bene plačiausiai pritaikomomis aromatinėmis elektronų deficitinėmis sistemomis [1, 30-32].

Aromatinius imido pakaitus turintys NDI pasižymi labai silpna, dažnai net nepastebima fluorescencija. NDI imido grupės funkcionalizavus alifatiniais fragmentais gaunami naftalendiimidai, kuriems būdinga intensyvi balta-mėlyna fluorescencija. NDI, neturintys pakaitų naftaleno žiedų 2, 3, 6 ir 7 pozicijose, yra bespalviai junginiai, kurie pasižymi dideliu sugerties koeficientu mažos energijos UV-A bei regimosios šviesos spinduliuočių riboje. Šiems naftalendiimidams taip pat būdinga sąlyginai maža kvantinė išeiga bei trumpa fluorescencijos trukmė. Naftaleno karkaso 2, 3, 6, 7 pozicijose funkcionalizuoti NDI yra spalvoti ir ryškūs dariniai, pasižymintys labai geru elektriniu laidumu bei intensyvia sugertimi regimosios šviesos spektre.

Reikšminga NDI fotofizikinė savybė yra tai, kad suteikiant net ir nedidelį potencialą šie junginiai nesunkiai redukuojasi, dažniausiai vykstant grįžtamajam vieno elektrono pernašos procesui (angl. *reversible single-electron reduction*) (9 schema). Šio vyksmo metu didelėmis išeigomis generuojami stabilūs ir reakingi NDI radikalanijonai, kuriems būdingos intensyvios sugerties juostos regimosios – netolimos IR spinduliuotės spektre bei stiprūs ir struktūrizuoti EPR signalai. Šių charakteristikų atžvilgiu naftalendiimidai yra laikomi perspektyviais dariniais temperatūra ar šviesa inicijuojamų krūvio pernašos procesų tyrimui [32, 33].



9 schema

3.2 Naftalendiimidų pritaikymas

Dėl minėtų elektrocheminių ir fotofizikinių charakteristikų NDI yra beveik nepakeičiamos krūvio pernašos bei tarpmolekulinių sąveikų, tokių kaip anijono- π , donoro – akceptoriaus ar svečio – šeimininko, sistemos. Tai lemia labai platų ir intensyvių šių junginių pritaikymą. Šiuolaikinėje chemijoje NDI vienareikšmiškai laikoma viena plačiausiai tyrinėjamų organinių junginių klase [1, 30, 34-37].

Naftalendiimidai daug dėmesio sulaukia molekulinė elektroninių – optoelektroninių įrenginių srityje. Čia NDI yra naudojami organinių šviesą emituojančių diodų, organinių lauko efekto tranzistorių, saulės baterijų kūrimui. Literatūroje žinomi pavyzdžiai, kai įvairios naftalendiimidų struktūros pritaikomos kaip molekuliniai pH, gyvsidabrio (II) jonų, drėgmės, vario (II) bei geležies (III) jonų, hidrazino, histonų sensoriai. Naftaleno karkase pakaitus turintys NDI dariniai naudojami fotoluminescencinių funkcinių dažų srityje [38-45].

Naftalendiimidai tyrinėjami jonų pernašos kanalų, sintetinių fotosintezės sistemų kūrimui. Bene daugiausiai dėmesio sulaukia NDI pritaikymas supramolekulių chemijoje ir kristalų inžinerijoje. Naftalendiimidai pasitelkiami tiek pačios supramolekulinės sąveikos analizei, tiek funkcionalizuotų savitvarkių asamblėjų sintezei. Šios asamblėjos pasižymi specifinėmis dvimatėmis ar trimatėmis formomis (rotaksanai, mazgai, foldamerai, siūlai, katenanai, statinės, baromeno žiedai) ir savybėmis (hidrogeliai, receptoriai, konformacinę atmintį turintys dariniai). Kai kuriais atvejais net atkartoja sudėtingų biomolekulių struktūras bei funkcijas [30, 46-49].

Biochemijos srityje NDI žinomi kaip analgetinėmis savybėmis pasižymintys dariniai, tyrinėjami kaip bioaktyvuojami kryžminio jungimo agentai bei interkalatoriai (angl. *DNA intercalator*) DNR struktūrų žymėjimui, oksidavimui, taisymui, stabilizavimui [50, 51].

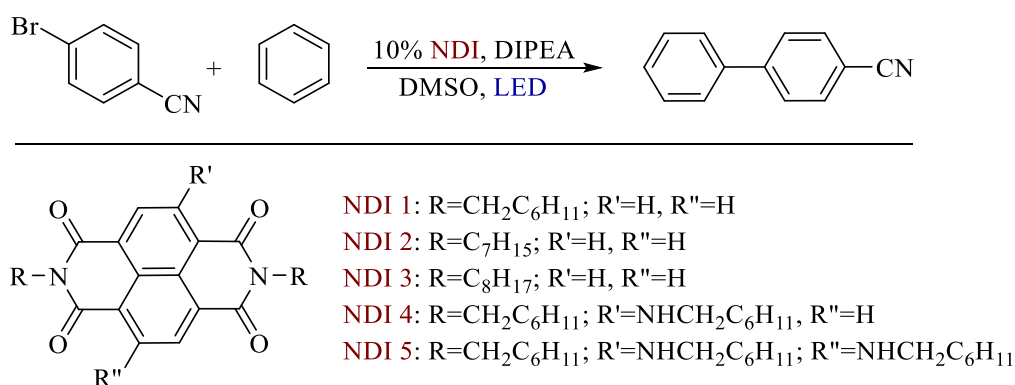
NDI taip pat tyrinėjami kaip elektrokatalizatoriai vandens elektrocheminiam skaidymui, ieškant aplinkos neteršiančių iškastinio kuro alternatyvų bei pritaikomi kaip organokatalizatoriai oksidacinėje C-C ryšio formavimo reakcijose [32, 52].

Inovatyvus šių darinių panaudojimas yra anijono- π sąveika paremtoje katalizėje. NDI naudojami kaip katalizatoriai, kurie rūgštiniu aromatinium paviršiumi stabilizuoja tarpines reakcijos struktūras bei greitina anijoninės kaskados reakcijas (Kemp eliminavimas, imino formavimas, konjunguotas prijungimas, Henry reakcija) [53, 54].

3.3 Naftalendiimidų fotoredokso katalizatoriai

Nepaisant plataus tyrinėjimo, gausaus panaudojimo įvairiose srityse bei fotocheminiams procesams palankių savybių, naftalendiimidų pritaikymas fotoredokso katalizatorių sintezei vis dar išlieka beveik netyrinėtu. Literatūroje yra žinomi tik du pavyzdžiai, kai naftalendiimidai sėkmingai panaudojami kaip fotoredokso katalizatoriai.

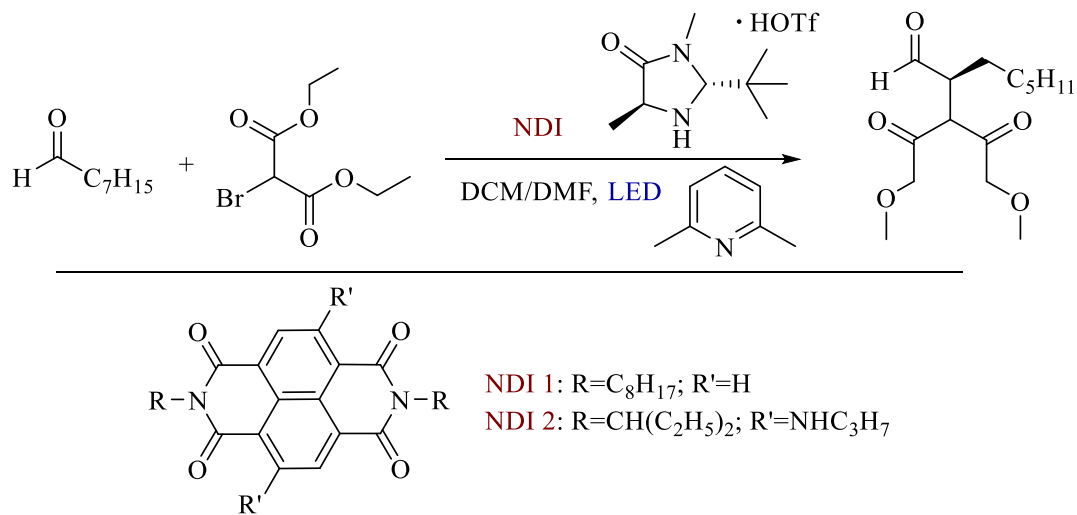
Straipsnio [55] autoriai pateikia fotoindukuotą C–C ryšio formavimo reakciją, naudojant katalitinius NDI 1 - NDI 5 kiekius, reakcijos mišinius DMSO inertinėje atmosferoje 24 val. švitinant mėlyna LED spinduliuote (išeigos 16-18%) (10 schema). Nekiokybinė sintezės išeiga aiškinama intensyvia sugertimi pasižyminčių šalutinių produktų formavimusi reakcijos metu. Analogiškomis sąlygomis reakciją atliekant tamsoje tikslinis produktas negaunamas iš viso. Straipsnyje taip pat pastebima, kad elektronų donoras (šiuo atveju DIPEA) yra būtinas fotoredokso procesui ir NDI anijonradikalo susidarymui. Tuo atveju, kai reakcijos mišinyje nenaudojama DIPEA, aptinkami tik menki (<1%) fenilbenzoniitrilo pėdsakai.



10 schema

Straipsnyje [33] pateikia NDI fotokatalizuojamą aldehydų α -alkilino metoda dietil-2-brommalonatu (11 schema). Siekiant atlikti enantiomeriškai praturtinto produkto sinežę, reakcijos mišinyje taip pat naudojamas chiralinis imidazolidinono organokatalizatorius. Autorių teigimu, norint užtikrinti tarpinio enamino susiformavimo bei potencialiai išsiskiriančių protonų neutralizavimo procesus sintezei pasitelkiamas 2,6-lutidinas. Atsižvelgiant į prastą NDI darinių tirpumą daugelyje tirpiklių bei gryname DMF sustiprėjanti konkuruojančio tiesioginio enamino aktyvavimo procesą, optimalia reakcijos terpe pasirenkamas DCM ir DMF mišinys. Reakcijos mišinį su NDI 1 18 val

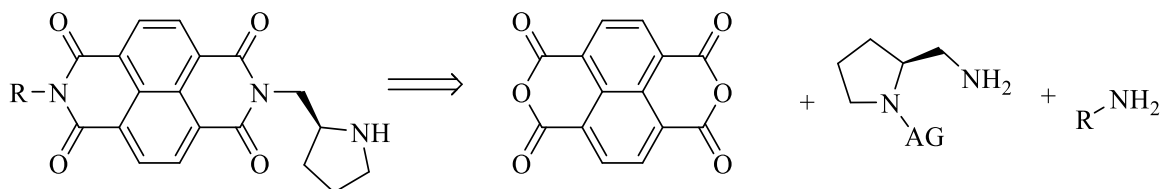
švitinant UV LED spinduliuote pasiekama 32 % išeiga. Analogiškomis sąlygomis reakciją atliekant tamsoje tikslinis produktas negaunamas iš viso. Sintzei nenaudojant NDI, reakcijos išeiga siekia 18 %, o tai aiškinama konkuruojančiu tiesioginiu tarpinio enamino sužadavimo procesu. 18-os val reakciją atliekant su NDI 2, kuris dėl pakaitų 2 ir 6 naftalendiimido karkaso pozicijose leidžia fotokatalizei pritaikyti regimosios šviesos LED spinduliuotę, gaunama 69 % išeiga.



11 schema

4. REZULTATAI IR JŲ APTARIMAS

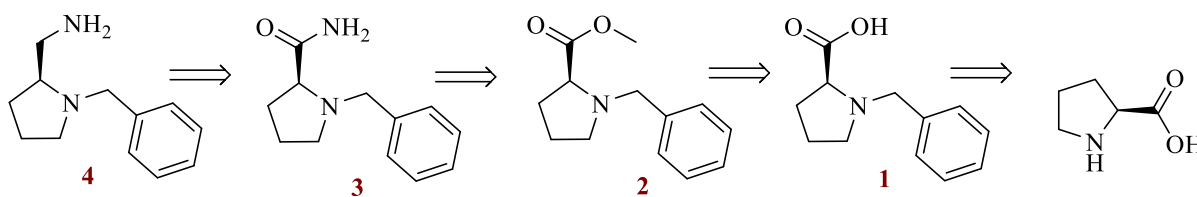
Modelinio katalizatoriaus struktūrai buvo pasirinktas asimetrinis naftalendiimidas, turintis chiralinį 2-metilpirolidino fragmentą (12 schema). Naftalendiimido sintezei atlikti buvo nuspręsta panaudoti kondensacijos reakciją tarp apsaugine grupe (AG) apsaugoto 2-pirolidinilmetanamino, NTDA ir pasirinkto amino. 2-Pirolidinilmetanaminui gauti buvo sukurta kelių stadijų sintezė, kurios pradiniu reagentu pasirinktas L-prolinas.



12 schema

4.1 N-benzil-2-aminometilpirolidino sintezė

Pasinaudojus *Reaxys* programos sintezės planavimo įrankiu buvo sukurtas 2-pirolidinilmetanamino sintezės kelias, kuriame amino grupės apsaugai buvo panaudotas benzilo fragmentas. Tikslinui junginiui **4** gauti buvo numatytos keturios L-prolino modifikavimo stadijos: benzilinimas, esterifikavimas, metoksigrupės pakeitimas -NH₂ fragmentu bei amido redukcija (13 schema).

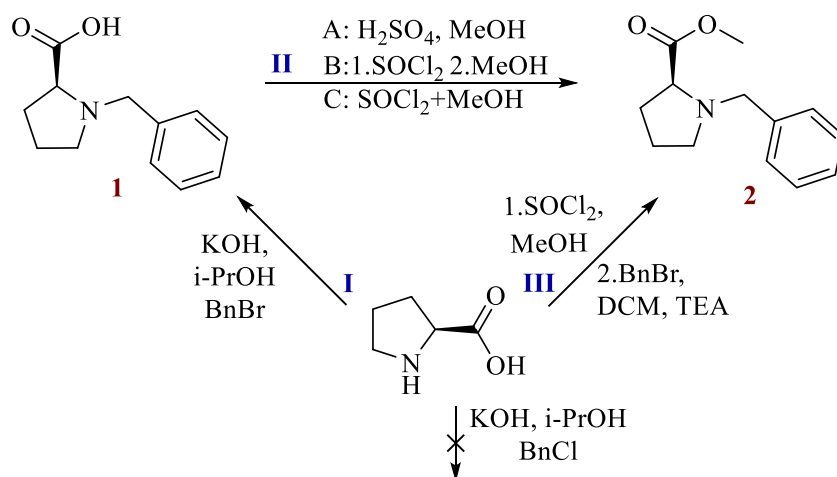


13 schema

Ši keturių stadijų sintezė buvo pradėta nuo L-prolino amino grupės blokavimo benzilo fragmentu (14 schema, I). Reakciją atlikus benzilchloridu izopropanolyje, esant kalio šarmui, amino grupės apsaugoti nepavyko. Analogiškėmis sąlygomis benzilinimą išbandžius su benzilbromidu, turinčiu geresnę neinančią grupę, buvo susintetintas junginys **1** (34-49 %).

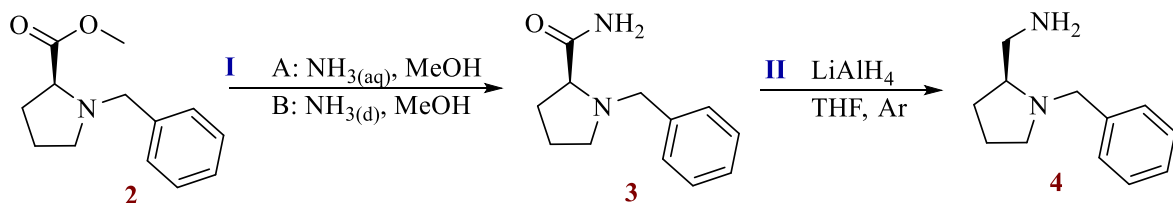
Kitame etape junginį **1** buvo siekiama modifikuoti į esterį. Reakciją 13 val. atliekant metanolyje, esant sieros rūgščiai, buvo pasiekta tik 26 % darinio **2** išeiga (14 schema, II A). Tai paskatino ieškoti optimaleresnių sintezės metodų. Reakcijos sąlygos, kai junginys **1** 15 min buvo veikiamas SOCl₂, o gautas tarpinis produktas vėliau 3 val. virinamas metanolyje, taip pat nebuvo labai veiksmingos (14 schema, II B), nors leido gerokai sutrumpinti sintezės trukmę (28 %). Benzilproliną **1** ištirpinus MeOH ir tik tuomet į reakcijos mišinį pridėjus SOCl₂, esteris **2** 52 % išeiga buvo išskirtas po 2 val. virinimo (14 schema, II C).

Įvertinus, kad benzilo fragmentas gali steriškai apsunkinti esterinimo procesą, buvo nuspręsta sukeisti benzilinimo ir esterifikacijos etapų eiliškumą. Šiuo atveju metoksigrupė buvo įvesta efektyviausiomis išbandytomis sąlygomis (II C), o amino grupės blokavimas atliktas benzilbromidu DCM, esant TEA pertekliui (14 schema, III). Junginio **2** dviejų stadijų išeiga pastaruoju metodu siekė 54 %.



14 schema

Esteris **2** toliau panaudotas amido **3** sintezei (schema 15, I). Šis kitimas buvo atliktas tiek vandeninio amoniako tirpalo bei metanolio mišinyje (15 schema, I A), tiek amoniako dujomis įsotintame sausame MeOH (15 schema, I B). Abiem metodais reakcijos mišinys buvo užlydomas, siekiant išvengti amoniako garavimo. Nors vandens buvimas reakcijos mišinyje neturėjo didelės reikšmės sintezės išeigai (I A: 41 %, I B: 35-53 %), tačiau produkto **3** gryninimo procesui parankesnės buvo bevandenės amidinimo sąlygos.

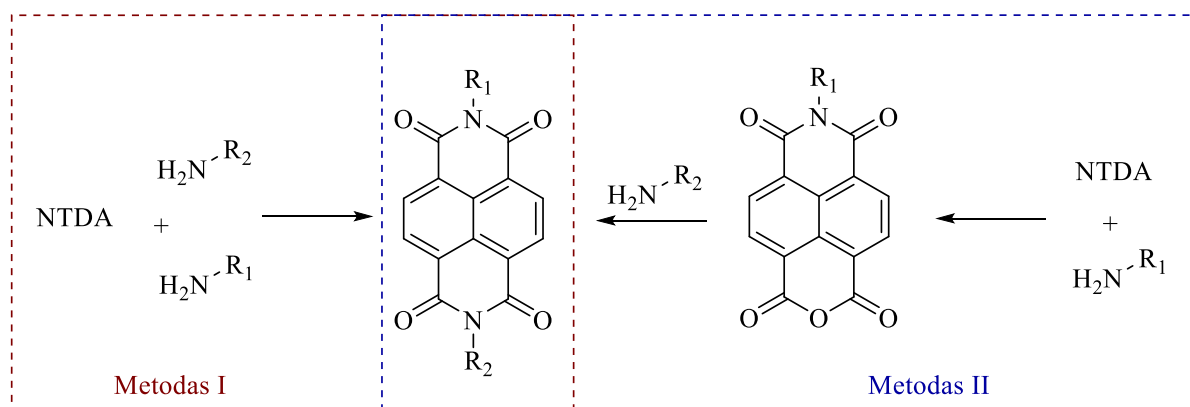


15 schema

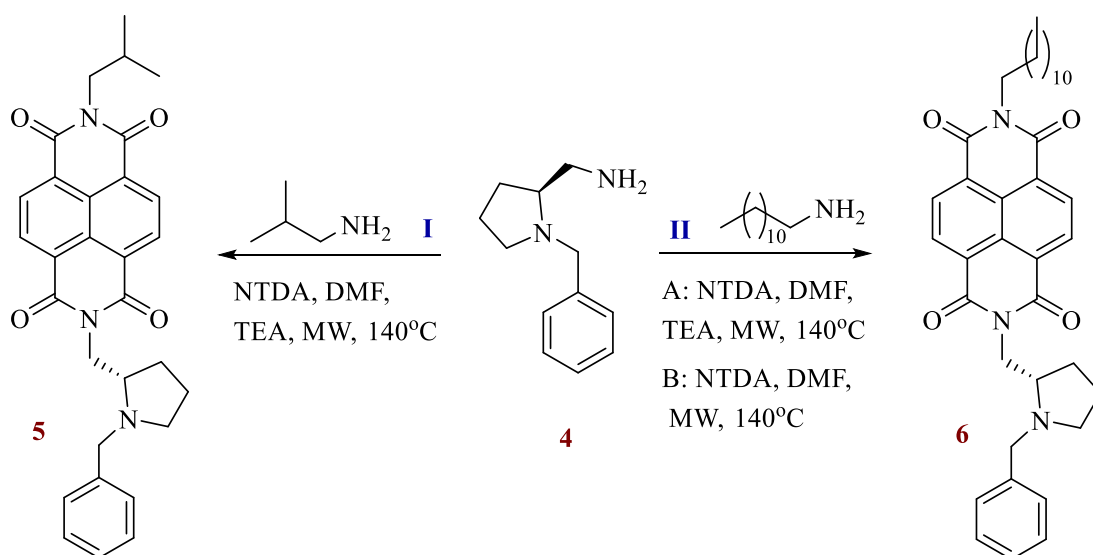
Amido **3** redukcija buvo atlikta THF, inertinėje atmosferoje, naudojant ličio aliuminio hidridą (15 schema, II). Varijuojant reakcijos trukme, buvo tikimasi optimizuoti sintezės sąlygas, tačiau tiesioginė reakcijos išeigos priklausomybė nuo reakcijos trukmės nebuvo įžvelgta.

4.2 NDI sintezė naudojant N-benzil-2-aminometilpirolidiną

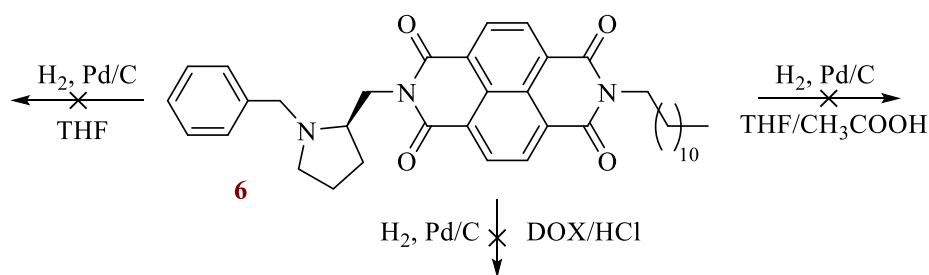
Susintetinus N-benzil-2-pirolidinimetilaminą **4** buvo pereita prie NDI sintezės. Literatūroje vėrauja du asimetrinių naftalendiimidų gavimo metodai (16 schema) [1, 30]. Pirmasis – vienos stadijos kondensacija, neišskiriant tarpinio produkto ir reakcijos mišinyje naudojant du skirtingus aminus [48, 53]. Antras metodas – dviejų stadijų sintezė, kurios metu pirmame etape susintetinamas monoimidas, o antrajame etape atliekama tolimesnė šios tarpinės struktūros modifikacija [39, 54]. Siekiant išvengti tarpinių gryninimo procesų, NDI sintezę pradžioje buvo nuspręsta išbandyti pirmuoju metodu.



Tikintis pagerinti NDI struktūros tirpumą, naftalendiimido sintezei buvo pasirinktas izobutilaminas (17 schema, I). Reakcija buvo atlikta DMF, esant TEA, reakcijos mišinį veikiant MW (26 %). Įvertinus, kad mažai sintezės išėigai įtakos galėjo turėti sąlyginai žema izobutilamino virimo temperatūra, analogiškėmis sąlygomis buvo išbandyta kondensacija su dodecilaminu (17 schema, II A). Pastaroji taip pat nebuvo efektyvi (18 %). Reakcijos mišinyje nenaudojant TEA, NDI **6** išėiga siekė 39 % (17 schema, II B).



Paskutinis modelinio katalizatoriaus sintezės etapas buvo apsauginės grupės likvidavimas (18 schema). Šioje stadijoje, dėl gausnių atsargų, buvo naudojamas tik NDI **6**. Benzilfragmento pašalinimas, standartiškai atliekamas redukcija vandenilio dujomis, esant paladžio ant anglies katalizatoriui. Šis metodas buvo pasitelktas ir junginio **6** deblokavimui, tirpikliu pasirinkus THF. Minėtomis sąlygomis tikslinio produkto išskirti nepavyko. Nepadėjo ir katalizatoriaus koncentracijos didinimas. Parūgštinus reakcijos terpę acto rūgštimi, NDI **6** modifikaciją buvo bandyta atlikti dar kartą. Pastarasis metodas taip pat nebuvo veiksmingas. Galiausiai, redukcija buvo išbandyta DOX ir HCl mišinyje, tačiau tikslinio produkto ir šiomis sąlygomis gauti nepavyko.

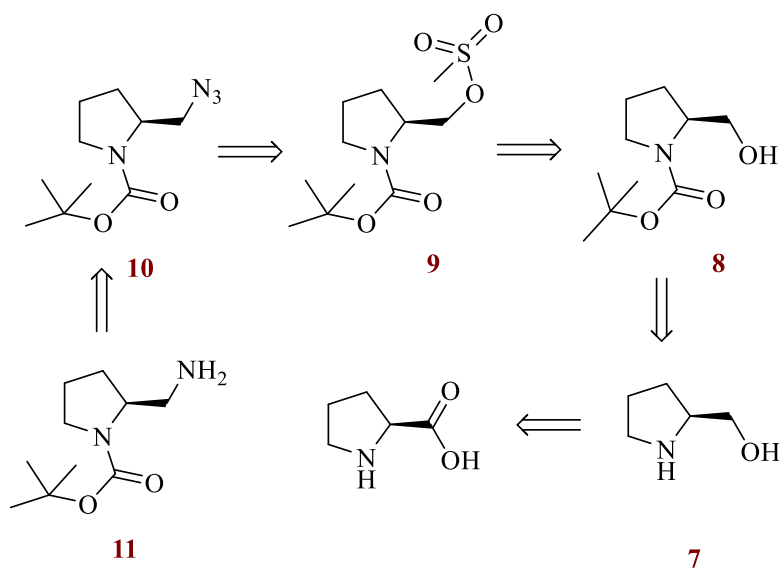


18 schema

Susidūrus su benzilfragmento likvidavimo problemomis, buvo nuspręsta naftalendiimido sintezę atlikti dar kartą, naudojant kitą apsauginę grupę. Amino apsaugai buvo pasirinktas *tert*-butiloksidkarbonilas (Boc).

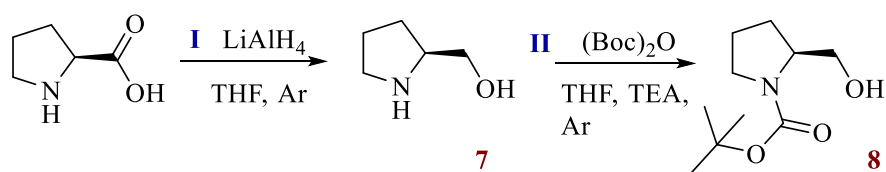
4.3 N-boc-2-aminometilpirolidino sintezė

N-boc-2-pirolidinilmetilamino **11** sintezės kelias buvo sukurtas pasinaudojus jau minėtu *Reaxys* programos sintezės planavimo įrankiu. Pradiniu reagentu ir šiuo atveju buvo pasirinktas L-prolinas. Suplanuotame metode buvo numatytos penkios stadijos: karboksirūgšties redukavimas, amino grupės apsaugojimo etapas, alkoholio pakeitimas mezilfragmentu, azidinimas bei azido redukcija (19 schema).



19 schema

N-boc-2-pirolidinilmetilamino sintezė buvo pradėta nuo amino rūgšties redukcijos (20 schema, I). Pirmuoju bandymu prolino ir LiAlH_4 mišinys THF buvo virinamas 6 val. Šiomis sąlygomis alkoholis **7** buvo susintetintas 34 % išeiga. Tikintis pagerinti metodo efektyvumą, buvo nuspręsta prailginti reakcijos trukmę. Antruoju bandymu reakcijos mišinys buvo virinamas 12 val., o šios sintezės metu buvo pasiekta 74 % išeiga.



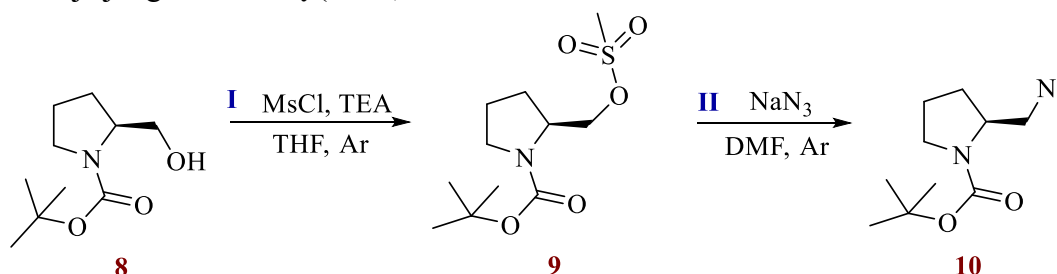
20 schema

Kitame etape į alkoholio **7** struktūrą buvo įvestas Boc fragmentas (20 schema, II). Ši reakcija buvo atlikta kelis kartus. Varijuojant sąlygomis pastebėta, kad sintezės efektyvumas išaugo didinant reakcijos trukmę arba reagento koncentraciją reakcijos mišinyje. Pastarasis faktorius pasižymėjo net didesne įtaka nei reakcijos laikas (1 lentelė).

Eilutė	Reakcijos trukmė	Prolinolio 7 koncentracija	Išiga
1	18 val.	0,028 g/mL	47 %
2	24 val.	0,028 g/mL	58 %
3	24 val.	0,038 g/mL	89 %

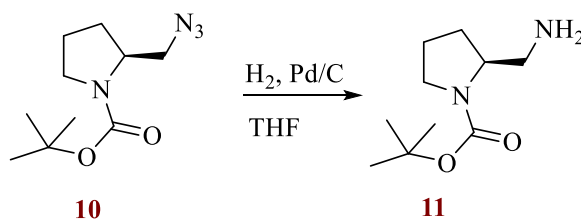
1 lentelė

Junginys **8** buvo modifikuotas į mezilatą **9** (21 schema, I). Šis kitimas leido hidroksifragmentą paversti gerai nueinančia grupe. Išbandytu metodu, sintezė buvo itin efektyvi (95-98 %). Junginys **10** buvo susintetintas mezilatą **9** veikiant natrio azidu DMF (21 schema, II). Remiantis literatūroje nurodytu metodu [56], šio etapo sintezė pradžioje buvo atlikta esant gausiam azido pertekliui (mezilatas **9** : NaN₃, 1:4) (62 %), tačiau išbandžius kelis skirtingus reagentų santykius buvo pastebėta, kad panaši išiga gali būti pasiekta ir sąlygomis, kuomet natrio azido kiekis reakcijos mišinyje tik 2,5 karto viršija junginio **9** kiekį (68 %).



21 schema

Atlikus azido **10** redukciją vandenilio dujomis, galiausiai buvo susintetintas tikslinis N-boc-2-pirolidinilmetilaminas **11** (22 schema). Varijuojant reakcijos trukme bei H₂ dujų koncentracija reakcijos mišinyje, buvo rastos optimalios sintezės sąlygos: reakciją vykdant 24 val., esant 3 bar vandenilio dujų slėgiui, junginys **11** buvo gautas 87 % išiga (2 lentelė).



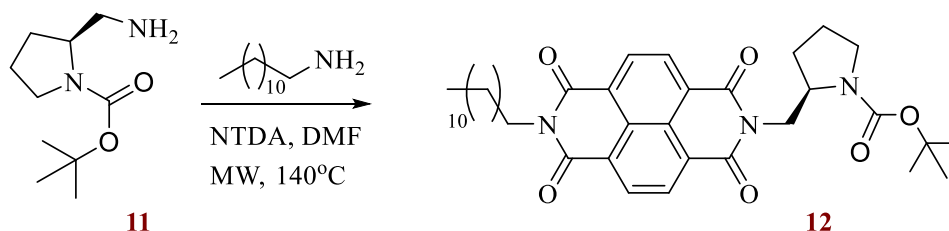
22 schema

Eilutė	H ₂ slėgis	Reakcijos trukmė	Išeiga
1	4 bar	16 val.	45 %
2	3 bar	18 val.	69 %
3	3 bar	24 val.	87 %
4	2 bar	96 val.	90 %

2 lentelė

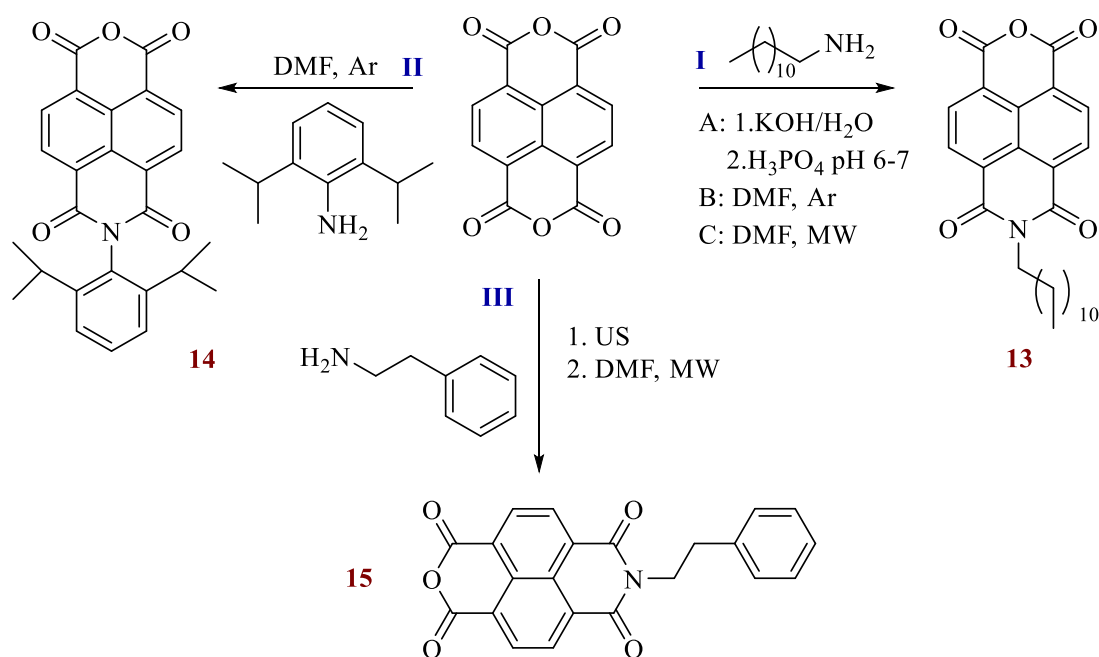
4.4 NDI sintezė naudojant N-boc-2-aminometilpirolidiną

Sėkmingai susintetintas pirolidinas **11** toliau buvo panaudotas naftalendiimido sintezei (23 schema). Kondensacija tarp NTDA, dodecilamino ir junginio **11** buvo atlikta DMF, veikiant mikrobangų spinduliuote (10 %). Maža šios reakcijos išeiga bei ribotos N-boc-2-pirolidinilmetilamino **11** atsargos galiausiai paskatino pereiti prie alternatyvaus dviejų stadijų naftalendiimidų gavimo metodo (16 schema).



23 schema

Pirmiausia, monoimidui gauti buvo rastos ir išbandytos kelios metodikos [57-60]. Siekiant įvertinti amino įtaką reakcijos eigai, šiame etape buvo panaudoti tiek alifatiniai, tiek aromatiniai aminorai. Sintezės sąlygos, kai NTDA ir dodecilaminas buvo pradžioje virinami kalio šarmo tirpale, o vėliau – rūgštinėje terpėje, buvo visiškai neveiksmingos (24 schema, I A). Tuos pačius reagentus virinant DMF, inertinėje atmosferoje, buvo susintetintas pageidaujamas monoimididas **13**, tačiau ši reakcija nebuvo labai efektyvi (5 %) (24 schema, I B). Reakcija tarp NTDA ir 2,6-diizopropilanilino analogiškėmis sąlygomis taip pat nebuvo kiekybinė. Po 72 val. virinimo junginys **14** buvo išskirtas tik 8 % išeiga (24 schema, II). Kiek efektyvesnę ir žymiai greitesnę sintezę pavyko atlikti reakcijos mišinį veikiant mikrobangų spinduliuote. Junginio **13** išeiga šiomis sąlygomis siekė 25 % (24 schema, I C).



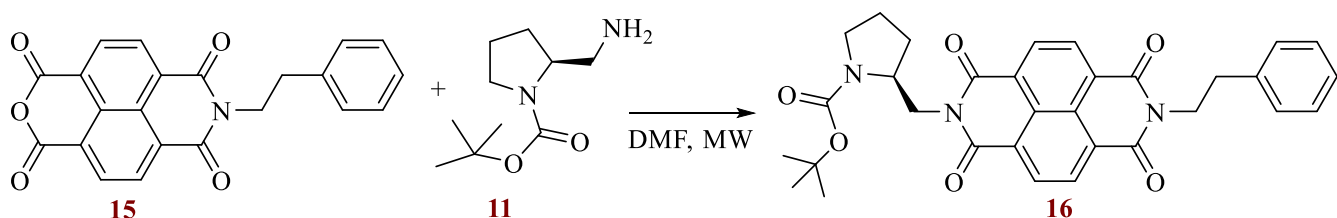
24 schema

Optimalūs monoimido sintezės rezultatai buvo gauti tuomet, kai NTDA suspensija DMF pradžioje buvo sonifikuojama ultragarso vonelėje (US) arba virinama iki homogeniškos terpės susidarymo, o į gautą tirpalą pridėjus 2-feniletan-1-amino, reakcija toliau buvo atliekama mikrobangų krosnelėje (24 schema, III). Kiekybinei monoimido sintezei šiomis sąlygomis užteko vos 7-10 min MW 140 °C temperatūroje (3 lentelė).

Eilutė	NTDA	DMF	NTDA US/NTDA Δ	US trukmė	US temp.	MW trukmė	Išiga
1	1 g	50 mL	US	45 min	20 °C	7 min	33 %
2	1 g	60 mL	US	30 min	40 °C	7 min	61 %
3	1 g	65 mL	US	5 min	40 °C	7 min	44 %
4	1 g	60 mL	Δ	-	-	10 min	36 %
5	1 g	60 mL	Δ	-	-	7 min	68 %
6	1.5 g	60 mL	US	30 min	40 °C	10 min	41 %
7	2.5 g	70 mL	US	60 min	40 °C	10 min	47 %

3 lentelė

Tolimesnei asimetrinio naftalendiimido sintezei buvo pasitelktas tik vienas iš trijų gautų monoimidų. Įvertinus, kad statmenai NDI karkasui orientuotas diizopropilanilino fragmentas gali steriškai trukdyti enamino susidarymui virš NDI π -rūgštinio paviršiaus, buvo nuspręsta nenaudoti junginio **14** kondensacijai su pirolidinu **11**. Atsižvelgus, kad dodecilgrandinė užgožia alifatinius protonus ir apsunkina junginių BMR analizę, darinys **13** taip pat nebuvo pasitelktas naftalendiimido sintezei. Monoimido **15** ir pirolidino **11** mišinį DMF paveikus mikrobangų spinduliuote buvo gautas modelinis NDI **16**, turintis apsaugotą amino grupę (25 schema).



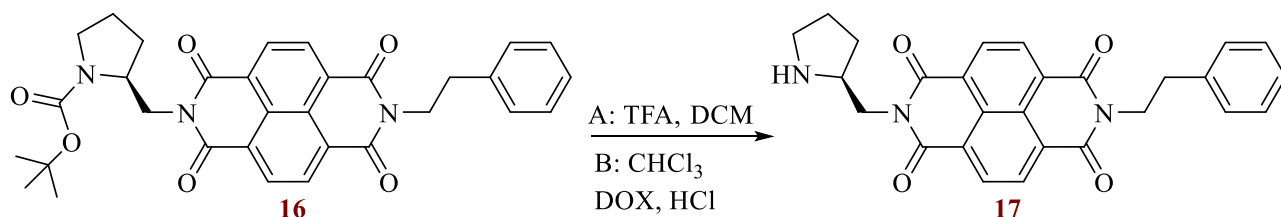
25 schema

Atlikus kelis bandymus, buvo pastebėta, kad dėl monoimidui **15** būdingo geresnio tirpumo (lyginant su NTDA), reagentų mišinio sonifikavimas šiame etape yra mažai reikšmingas reakcijos efektyvumui, tad visiškai nebūtinus. Priklausomai nuo tirpiklio kiekio ir reakcijos trukmės, junginio **16** išeiga siekė 55-84 % (4 lentelė).

Eilutė	15	DMF	MW trukmė	US	Išeiga
1	0,20 g	20 mL	15 min	-	71 %
2	0,37 g	40 mL	10 min	-	55 %
3	0,50 g	45 mL	10 min	-	74 %
4	0,66 g	50 mL	15 min	-	84 %
5	0,35 g	25 mL	15 min	30 min	77 %
6	0,83 g	60 mL	15 min	30 min	75 %

4 lentelė

Galutinė modelinio katalizatoriaus struktūra buvo gauta pašalinus *tert*-butiloksikarbonilo fragmentą. Šios apsauginės grupės likvidavimas buvo išbandytas dviem metodais. Pirmuoju atveju reakcija atlikta DCM, naudojant TFA rūgštį (26 schema, A) (52 %). Antruoju atveju *tert*-butiloksikarbonilas buvo pašalintas junginio **16** tirpalą chloroforme paveikus DOX ir HCl mišiniu (26 schema, B) (37-81 %). Remiantis paprastesniu produkto gryninimo procesu, *tert*-butiloksikarbonilo grupės likvidavimas dioksano ir druskos rūgšties tirpalu buvo parankesnis.



26 schema

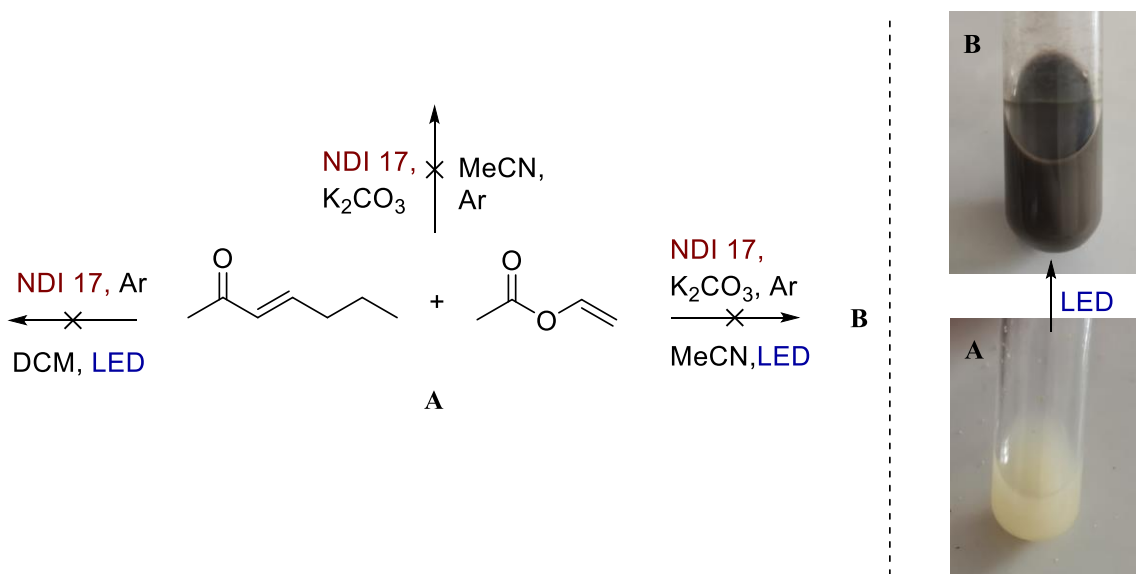
4.5 Modelinio NDI katalizatoriaus katalitinių savybių įvertinimas

Katalizatorių buvo siekiama pritaikyti fotoindukuotoje atvirkštinio elektronų poreikio Diels-Alder reakcijoje (angl. *inverse electron-demand Diels-Alder reaction*) (27 schema). Šio tipo reakcijos atliekamos tarp elektronų donorinėmis savybėmis pasižyminčio dienofilo ir elektrono akceptorinėmis savybėmis pasižyminčio dieno [61]. Naudojant α,β -nesočius ketonus bei donorinius pakaitus (EDG) turinčius alkenus, proceso metu buvo tikėtasi gauti enantiomeriškai praturtintus cikloheksanonus.



27 schema

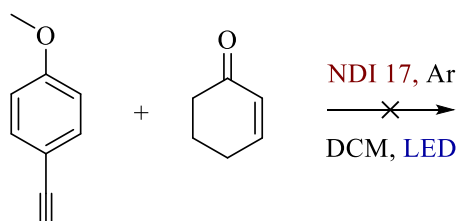
Modelinei sistemai buvo pasirinkti hept-3-en-2-onas bei vinilacetatas. Reakciją buvo nuspręsta atlikti sausame MeCN inertinėje atmosferoje, esant kalio karbonatui (28 schema). Norint įsitikinti NDI **17**, kaip fotokatalizatoriaus efektyvumu, sintezė pradžioje buvo išbandyta tamsoje. Reakcija šiomis sąlygomis nevyko. Analogiškos sudėties mišinį paveikus mėlyna LED spinduliuote, tikslinis produktas taip pat nebuvo gautas, tačiau kintanti reakcijos mišinio spalva indikavo apie vykstančius fotocheminius procesus. Iš NDI **17** BMR analizių buvo nustatyta, kad ilgalaikiame LED šviesos poveikyje kinta katalizatoriaus struktūra.



28 schema

Padarius išvadą, kad tikslinę sintezę gali limituoti prastas katalizatoriaus tirpumas acetonitrile, buvo nuspręsta reakciją pakartoti sausame DCM (28 schema). Šiuo atveju reakcijos mišinyje nebuvo naudota bazė. Nors reakcijos metu buvo stebimi vizualiniai tiriamos sistemos pokyčiai, tačiau atvirkštinės Diels-Alder reakcijos produkto gauti nepavyko.

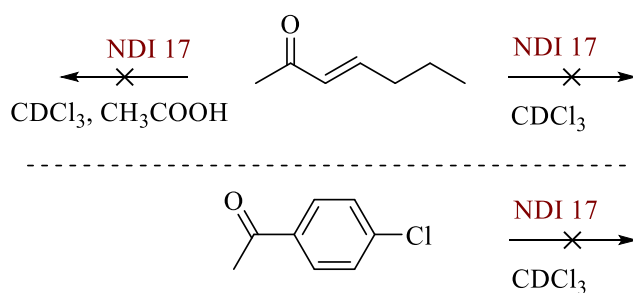
Pakeitus reagentus, ciklizaciją buvo bandyta atlikti dar kartą (29 schema). Patogesniai chromatografiniam reakcijos stebėjimui, vietoje vinilacetato buvo nuspręsta išbandyti 1-etinil-4-metoksibenzoną, o hept-3-en-2-onas pakeistas aktyvesniu cikloheks-2-en-1-onu. Reakcijos mišinys buvo veikiamas mėlyna LED šviesa, o homogeniškumui užtikrinti reakcijos tirpikliu ir toliau buvo naudotas DCM. Neaptikus jokių tikslinio produkto pėdsakų, po 24 val. eksperimentas galiausiai buvo nutrauktas. Kaip ir ankstesniais atvejais, šios reakcijos metu buvo stebimas mišinio spalvos pokytis.



29 schema

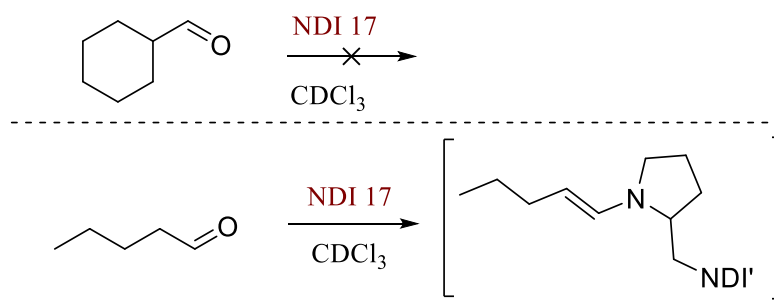
Iš vizualinių reakcijų pokyčių bei BMR analizės rezultatų buvo žinoma, kad analizuojamoje sistemoje vyksta fotocheminis procesas. Kita vertus, naudojant katalitinį NDI **17** kiekį buvo sunku nusakyti ar reakcijos metu vyksta amino katalizatoriaus aktyvacija, kurios metu susidaro aktyvi tarpinė struktūra.

Enamino aktyvacijos ciklo tyrimams buvo nuspręsta naudoti ekvivalentinį katalizatoriaus bei ketono kiekį. Reakcijų eigą siekiant stebėti ne tik chromatografiškai, bet ir BMR analizių pagalba, reakcijos buvo atliekamos deuteruotame chloroforme. NDI **17** ir hept-3-en-2-ono tirpale enamino struktūra nebuvo identifikuota. Enamino nepavyko aptikti net ir prilašinus acto rūgšties, turėjusios atlikti katalizatoriaus funkciją kondensacijos procese. Pageidaujamų rezultatų nedavė ir reakcijos mišinių šildymas. Heptenoną pakeitus aktyvesniu 4-chloracetofenonu, enamino gauti taip pat nepavyko (30 schema).



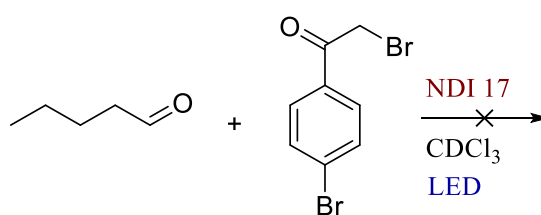
30 schema

Galiausiai buvo nuspręsta reakciją išmėginti su aldehidais (31 schema). Naudojant cikloheksanalį enaminas nebuvo identifikuotas, tačiau, reakcijos su pentanaliu metu, buvo aptikti tikslinės struktūros pėdsakai. Šiuo atveju net buvo stebimas greitas ir intensyvus spalvos pokytis, tačiau iš BMR analizių buvo nustatyta, kad tik maža dalis reakcijos mišinyje esančio aldehido reaguoja su katalizatoriumi **17**. Interpretuojant šiuos rezultatus buvo padaryta prielaida, kad enamino susidarymą galimai limituoja enamino-aldehido pusiausvyra.



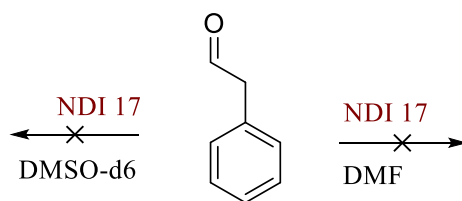
31 schema

Nepaisant nedidelio susidarančios tarpinės struktūros kiekio, reakciją buvo nuspręsta atlikti dar kartą, papildomai naudojant 2-brom-1-(4-bromfenil)etan-1-oną bei reakcijos mišinį veikiant mėlyna LED šviesa (32 schema). Tokio pobūdžio reakcijos literatūroje yra žinomos kaip standartinės iminų/enaminų katalizuojamos enantioselektyvios fotocheminės reakcijos. Jų metu, vykstant halogeno pakeitimui, suformuojamas naujas C-C ryšys, atliekamas karbonilo α -padėties funkcionalizavimas [62, 63]. 2-brom-1-(4-bromfenil)etan-1-ono ir LED šviesos poveikyje analizuojamoje sistemoje buvo pastebėti tiek chromatografiniai, tiek BMR analizės pokyčiai, tačiau naujos struktūros išskirti ir identifikuoti nepavyko. Tikėtina, jog tai lėmė labai mažas susidariusio junginio kiekis.



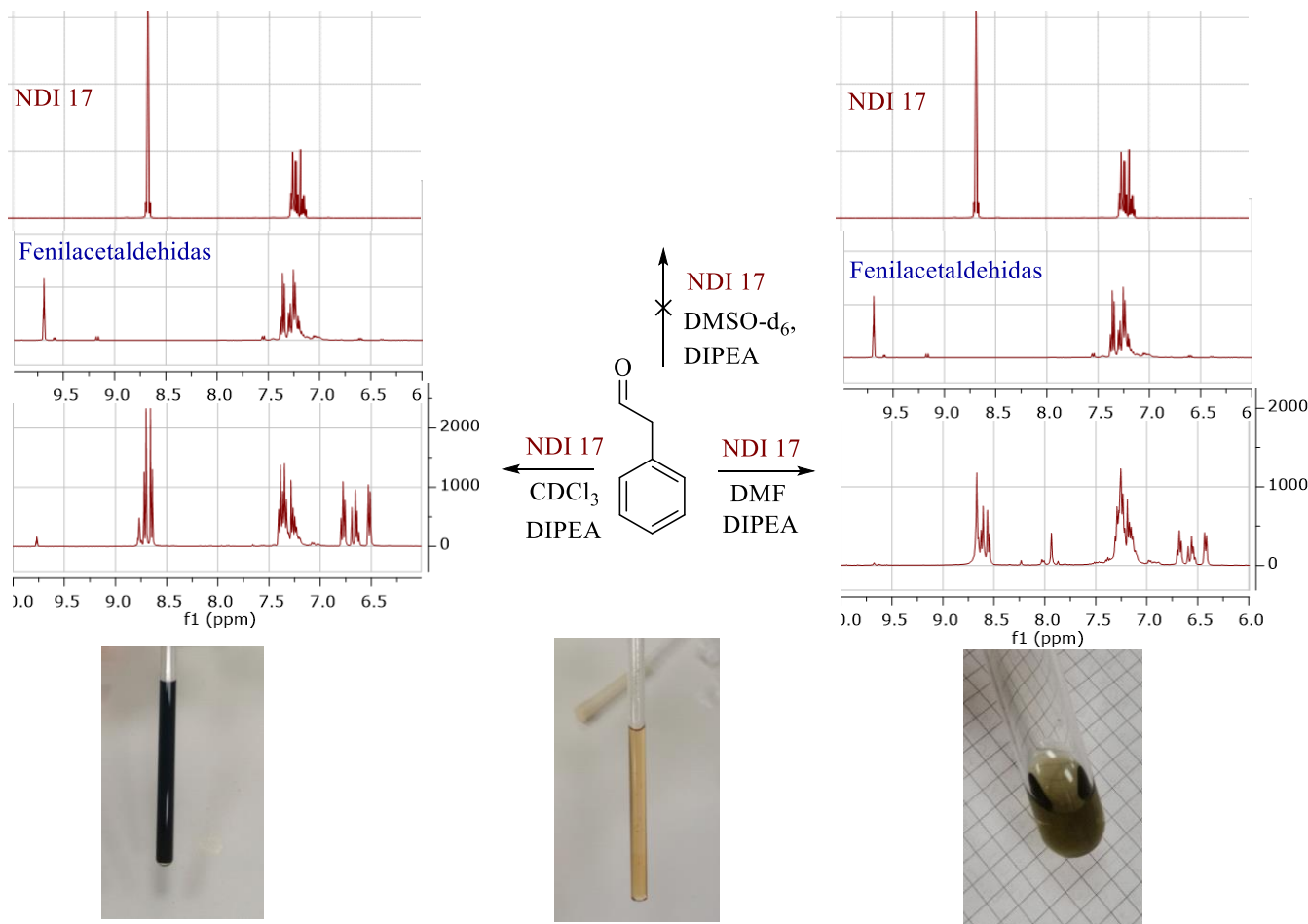
32 schema

Toliau varijuojant sąlygomis, pentanalis buvo pakeistas aktyvesniu fenilacetaldehidu (33 schema). Įvertinus, kad enamino-aldehido pusiausvyrai įtakos gali turėti tirpiklio prigimtis, reakcijos terpe buvo pasirinktas DMSO-d₆. Dėl prastesnio katalizatoriaus tirpumo jame, enaminas šiomis sąlygomis nebuvo identifikuotas. Nepaisant gero reagentų tirpumo, enaminas nebuvo gautas reakciją atliekant ir DMF.



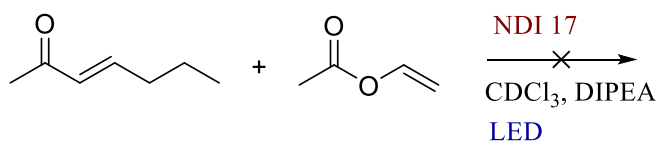
33 schema

Lygiagrečiai reakcijoms minėtuose tirpikliuose enamino aktyvacija buvo išbandyta DMF ir DIPEA mišinyje (34 schema). BMR spektre šiomis sąlygomis buvo užfiksuotas ganėtinai intensyvių naujų signalų atsiradimas 4,5-7 ppm intervale bei aldehido protono signalo sunykimasis. Esant ekvivalentiniam DIPEA kiekiui reakcija tarp NDI 17 bei fenilacetaldehido buvo pakartota DMSO-d₆ bei išbandyta CDCl₃. Lyginant su DMF/DIPEA tirpalu, chloroformo/DIPEA terpė enamino struktūros generavimui buvo dar tinkamesnė. Šioje sistemoje buvo stebimas visiškasis katalizatoriaus perėjimas į enamino struktūrą. Priešingai nei DMF ir CDCl₃ atvejais, DIPEA pridėjimas į DMSO-d₆ neturėjo jokio poveikio. Enamino susidarymas šiomis sąlygomis nebuvo užfiksuotas.



34 schema

Remiantis enamino aktyvacijos tyrinėjimo rezultatais, buvo nuspręsta grįžti prie tikslios atvirkštinio elektronų poreikio Diels-Alder reakcijos bei išbandyti ją chloroforme, esant DIPEA (35 schema). Hept-3-en-2-ono ir vinilacetato mišinys minėtomis sąlygomis buvo veikiamas mėlyna LED šviesa, tačiau sintezė ir šį sykį buvo nesėkminga. Reakcijos metu nebuvo užfiksuota tarpinė enamino struktūra. Nepadėjo net ekvivalentinis katalizatoriaus **17** kiekis. Reakcijos mišinyje nebuvo aptikta jokių cikloheksenono pėdsakų.

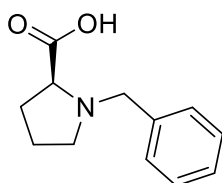


35 schema

5. EKSPERIMENTINĖ DALIS

Junginių BMR spektroskopinė analizė buvo atlikta BRUKER ASCEND 400 MHz spektrometru. Spektų aprašymams naudoti sutrumpinimai: s – singletas, pl. s – platus singletas, d – dubletas, dd – dubleto dubletas, t – tripletas, m – multiplėtas, ArH – benzeno žiedo vandeniliai, NfH – naftaleno žiedų vandeniliai. Junginių IR spektroskopinei analizei buvo naudotas PERKIN–ELMER 1000 FT–IR spektrometras, turintis UATR priedą. Reakcijos, kurių metu buvo naudota MW spinduliuotė, atliktos CEM Discover SP mikrobangų krosnelėje. Reakcijų eiga buvo stebima plonasluoksnės chromatografijos metodu, naudojant TLC Silica gel 60 F₂₅₄ Merc plokšteles. Chromatografinės plokštelės ryškintos vanilino, ninhidrino tirpalais. Medžiagų gryninimui chromatografinėmis kolonomis naudotas Kieselgel (40–63 μm) silikagelis. Junginių lydimosi temperatūros nustatytos Stuart SMP10 aparatu.

(S)-1-benzilpirolidin-2-karboksirūgštis (1)

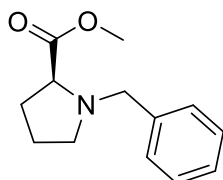


1 g (1 ekv., 0,00872 mol) L-prolino ištirpinamas 15 mL izopropanolio. Į šį tirpalą suberiamas 1 g (2ekv. 0,0174 mol) KOH. 40 °C temperatūroje, mišinys maišomas tol, kol ištirpsta nuosėdos. Intensyviai maišant, lėtai sulašinama 1,14 mL (1,1 ekv., 0,0096 mol) benzilbromido. Palaikant 40 °C temperatūrą reakcijos mišinys maišomas 7 val. Į reakcijos mišinį pilamas 10% HCl tirpalas, kol mišinio pH pasiekia 6-7. Į tirpalą supilama 20 mL CHCl₃ ir mišinys paliekamas maišytis 30 min. Ekstrahuojant atskiriama organinė frakcija. Vandeningą terpę užpilama 15 mL CHCl₃ ir vėl paliekama maišytis 10 min. Ekstrahuojant atskiriama organinė frakcija. Organinės frakcijos surenkamos kartu, džiovinamos bevandeniu Na₂SO₄, nugarinamos rotaciniu garintuvu. Gautos nuosėdos perkristalinamos iš acetono. Reakcijos išeiga 48,7 %.

Balti kristalai. T_{lyd.} = 182 - 185 °C. Lit. duomenimis: T_{lyd.} = 178 - 180 °C [64].

¹H BMR spektras (400 MHz, DMSO) δ: 1,80 – 1,93 (1H, m, NCH₂CH₂), 1,94 – 2,13 (2H, m, NCH₂CH₂ ir NCHCH₂), 2,39 – 2,53 (1H, m, NCHCH₂), 3,25 – 3,32 (1H, m, NCH₂CH₂), 3,41 – 3,47 (1H, m, NCH₂CH₂), 4,35 – 4,40 (2H, m, NCH ir ArCH₂), 4,50 (1H, d, J = 12,8 Hz, ArCH₂), 7,44–7,48 (3H, m, ArH), 7,52 – 7,57 (2H, m, ArH), 10,07 (1H, pl.s, OH) m. d. ¹H BMR spektras atitinka nurodytą literatūroje [64].

(S)-metil-1-benzilpirolidin-2-karboksilat (2)



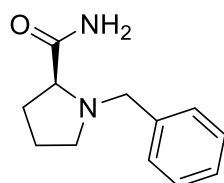
0,43 g (1 ekv., 0,0021 mol) karboksirūgštis **1** ištirpinama 6 mL sauso MeOH. Tirpalas ledo vonelėje atšaldomas iki 0 °C. Į atšaldytą reakcijos mišinį lėtai sulašinama 0,17 mL (1,1 ekv., 0,0023 mol) SOCl₂. Sulašinus tionilchloridą, nutraukiamas reakcijos mišinio šaldymas. Tirpalas virinamas 2 val. Mišinys atvėsinamas ir sukonzentruojamas rotaciniu garintuvu. Gauta alyva tirpinama 8 mL EA. Į tirpalą porcijomis pripilama 15 mL sotaus sodos tirpalo. Ekstrahuojant atskiriama organinė frakcija.

Vandeninis tirpalas EA ekstrahuojamas dar du kartus. Organinės frakcijos surenkamos kartu, džiovinamos bevandeniu Na₂SO₄. Tirpiklis nugarinamas rotaciniu garintuvu. Reakcijos išeiga 52,2 %.

Gelsva alyva.

¹H BMR spektras (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,72 – 1,82 (1H, m, NCH₂CH₂), 1,85 – 2,00 (2H, m, NCH₂CH₂ ir NCHCH₂), 2,08 – 2,17 (1H, m, NCHCH₂), 2,35 – 2,46 (1H, m, NCH₂CH₂) 3,01 – 3,09 (1H, m, NCH₂CH₂), 3,20 (1H, dd, *J* = 6 Hz, *J* = 8,8 Hz, NCH), 3,57 (1H, d, *J* = 12,8 Hz, ArCH₂), 3,64 (3H, s, COOCH₃) 3,89 (1H, d, *J* = 12,8 Hz, ArCH₂), 7,24 – 7,34 (5H, m, ArH) m. d. ¹H BMR spektras atitinka nurodytą literatūroje [65].

(S)-1-benzilpirolidin-2-karboksamidas (3)

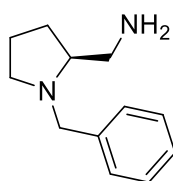


8,23 g (0,0376 mol) junginio **2** ištirpinama 20 mL sauso MeOH. Maišant kambario temperatūroje, į šį tirpalą 15-20 min leidžiamos amoniako dujos. Mėgintuvėlis su reakcijos mišiniu užsandarinamas, dedamas į alyvos vonelę ir maišant šildomas 80 °C 50 val. Nutraukus reakciją, mišinys atvėsinaamas. Tirpiklis nugarinamas rotaciniu garintuvu. Produktas gryninamas gradientine chromatografine kolona (eliuentas Hex:EA 3:1→1:2). Reakcijos išeiga 53 %.

Gelsva alyva.

¹H BMR spektras (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,73 – 1,84 (2H, m, NCH₂CH₂ ir NCHCH₂), 1,88 – 2,00 (1H, m, NCH₂CH₂), 2,18 – 2,29 (1H, m, NCHCH₂), 2,30 – 2,40 (1H, m, NCH₂CH₂), 2,99 – 3,07 (1H, m, NCH₂CH₂), 3,16 (1H, dd, *J* = 5,6 Hz, *J* = 4,8 Hz, NCH), 3,48 (1H, d, *J* = 12,8 Hz, ArCH₂), 3,96 (1H, d, *J* = 12,8 Hz, ArCH₂), 7,22 – 7,41 (5H, m, ArH) m. d. ¹H BMR spektras atitinka nurodytą literatūroje [66].

(S)-1-benzil-2-pirolidinimetilaminas (4)



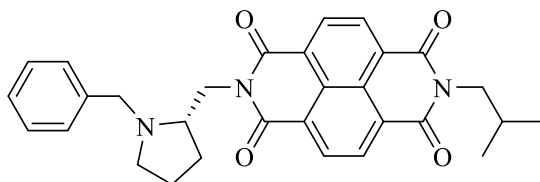
0,653 g (5ekv., 0,0172mol) LiAlH₄ porcijomis suberiamas į ledo vonelėje vėsinaamą kolbutę su 15 mL sauso THF. 1,17 g amido **3** (1 ekv. 0,0057 mol) ištirpinamas 5 mL sauso THF. Šis tirpalas lėtai sulašinamas į kolbą su intensyviai maišomu LiAlH₄ tirpalu. Sulašinus nutraukiamas šaldymas. Inertinėje atmosferoje reakcijos mišinys virinamas 15 val. Reakcijos mišiniui atvėsus, į jį supilami 2 mL NaOH tirpalo ir virinama 1,5val. Tirpalas filtruojamas. Nuosėdos užpilamos 15 mL THF ir virinamos dar 1val. Tirpalas filtruojamas. THF frakcijos surenkamos kartu, plaunama dist. H₂O bei 10 % NaOH tirpalu. Organinės frakcijos surenkamos kartu, džiovinamos bevandeniu Na₂SO₄ ir nugarinamos rotaciniu garintuvu. Reakcijos išeiga 74 %.

Geltona alyva.

¹H BMR spektras (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.60 – 1.75 (3H, m, NCH₂CH₂ ir NCHCH₂), 1.85 – 1.98 (1H, m, NCHCH₂), 2.15 – 2.25 (1H, m, NCH₂CH₂), 2.48 – 2.61 (1H, m, NCH), 2.65 – 2.81 (2H,

m, NH_2CH_2), 2.89 – 3.00 (1H, m, NCH_2CH_2), 3.30 (1H, d, $J = 13,2$ Hz, ArCH_2), 3.96 (1H, d, $J = 13,2$ Hz, ArCH_2), 7,20 – 7,43 (5H, m, ArH) m. d. ^1H BMR spektras atitinka nurodytą literatūroje [66].

(S)-2-((1-benzilpirolidin-2-il)metil)-7-izobutilbenzo[lmn][3,8]fenantrolin-1,3,6,8(2H,7H)-tetraonas (5)



MW mėgintuvėlyje paruošiama NTDA (0,1 g, 1 ekv., 0,00037 mol) suspensija 3 mL DMF. Pridedama 0,071 g (1 ekv., 0,00037 mol) junginio **4** bei įlašinama 0,3 mL (0,002 mol) TEA. Mišinys veikiamas MW spinduliuote 2 val., 140 °C, kol ištirpsta NTDA. Į reakcijos mišinį įlašinus 0,075 mL (2ekv., 0,00074 mol) izobutilamino, reakcija MW spinduliuotėje tęsiama dar 2 val., 140 °C. Atvėsinus iki k. t. reakcijos mišinys nugarinamas rotaciniu garintuvu. Susidariusios nuosėdos praplaunamos MTBE. Tikslinis produktas gryninamas gradientine chromatografine kolonėle, eliuentas $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}$ (100:1 → 20:1). Reakcijos išeiga 26 %.

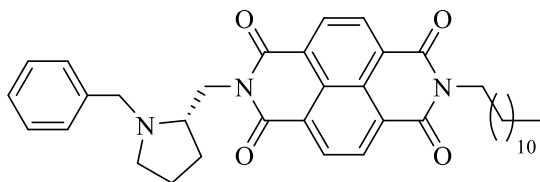
Pilki kristalai. $T_{\text{lyd.}} = 196 - 200$ °C.

IR spektras (ν , cm^{-1}): 1648 (C=O), 1702 (C=O).

^1H BMR spektras (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.00 (6H, d, $J = 6,8$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1,71-1,76 (1H, m, NCH_2CH_2), 1,80-1,93 (3H, m, NCH_2CH_2 , ir $\text{NCHCH}_2\text{CH}_2$), 2,19-2,28 (1H, m, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2,34-2,38 (1H, m, NCH), 3,03-3,11 (1H, m, NCH_2CH_2), 3,12-3,18 (1H, m, NCH_2CH_2), 3,52 (1H, d, $J = 13,2$ Hz, ArCH_2), 4,07 (2H, d, $J = 7,2$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 4,14 ((1H, d, $J = 13,2$ Hz, ArCH_2), 4,29-4,31 (2H, m, NCHCH_2N), 7,04-7,14 (3H, m, ArH), 7,27-7,29 (2H, m, ArH), 8,71-8,76 (4H, m, $J = 7,6$ Hz, $J = 3,6$ Hz, NftH) m. d.

^{13}C BMR spektras (100 MHz, CDCl_3) δ : 20,3, 23,2, 27,4, 29,2, 42,3, 47,6, 54,3, 59,6, 62,3, 126,5, 126,6, 126,7, 126,8, 128,1, 128,8, 131,0, 163,2 m. d.

(S)-2-((1-benzilpirolidin-2-il)metil)-7-dodecilbenzo[lmn][3,8]fenantrolin-1,3,6,8(2H,7H)-tetraonas (6)



MW mėgintuvėlyje paruošiama NTDA (0,6 g, 1 ekv., 0,0022 mol) suspensija 30 mL DMF. Į gautą tirpalą pridedama 0,43 g (1 ekv., 0,0022 mol) junginio **4**. Reakcijos mišinys veikiamas mikrobangų spinduliuote 2 val., 140 °C, kol ištirpsta NTDA. Į reakcijos mišinį pridedama 0,35 g (1 ekv., 0,0022 mol) dodecilamino. Reakcija MW spinduliuotėje tęsiama dar 2 val., 140 °C. Atvėsinus iki k. t. reakcijos mišinys nufiltruojamas, o filtratas nugarinamas rotaciniu garintuvu. Gauta alyva tirpinama 15 mL DCM ir kelis kartus plaunama dist. H_2O . Organinė frakcija džiovinama bevandeniu Na_2SO_4 . Tirpiklis nugarinamas rotaciniu garintuvu. Tikslinis produktas gryninamas chromatografine kolonėle, eliuentas $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}$ (100:1). Reakcijos išeiga 38,8 %.

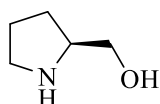
Rudi kristalai. $T_{\text{lyd.}} = 160 - 165$ °C.

IR spektras (ν , cm^{-1}): 1655 (C=O), 1703 (C=O).

^1H BMR spektras (400 MHz, CDCl_3) δ : 0,87 (3H, t, $J = 7,2$ Hz, $(\text{CH}_2)_{11}\text{CH}_3$), 1,25-1,45 (18H, m, $(\text{CH}_2)_9\text{CH}_3$), 1,70-1,92 (6H, m, $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_9\text{CH}_3$, $\text{NCHCH}_2\text{CH}_2$, $\text{NCHCH}_2\text{CH}_2$), 2,31-2,37 (1H, m, NCH); 3,02-3,07 (1H, m, $\text{NCH}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$); 3,12-3,18 (1H, m, $\text{NCH}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$), 3,48 (1H, d, $J = 13,2$ Hz, ArCH_2), 4,10 (1H, d, $J = 13,2$ Hz, ArCH_2), 4,17-4,21 (2H, m, $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$), 4,23-4,30 (2H, m, NCHCH_2N); 7,02-7,12 (3H, m, ArH), 7,25-7,27 (2H, m, ArH), 8,70-8,76 (4H, m, NftH) m. d.

^{13}C BMR spektras (100 MHz, CDCl_3) δ : 14,3, 22,8, 23,5, 27,2, 28,2, 29,3, 29,5, 29,6, 29,7, 29,7, 29,8, 29,8, 32,0, 41,1, 44,7, 54,5, 60,0, 62,3, 126,7, 126,7, 126,8, 126,9, 128,2, 128,8, 131,0, 131,1, 163,0, 163,3 m. d.

(S)-pirolidin-2-ilmetanolis (7)

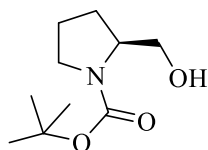


4,9 g (1,5 ekv., 0,13 mol) LiAlH_4 porcijomis suberiama į 120 mL sauso THF, indą su tirpalu vėsinant ledo vonelėje. Nenutraukus šaldymo, į reakcijos mišinį porcijomis suberiama 10 g (1 ekv., 0,086 mol) L-prolino. Palaikant inertinę atmosferą, reakcija virinama 12 val. Atvėsinus iki kambario temperatūros, reakcijos mišinys supilamas į stiklinę. Maišant ir šaldant į reakcijos mišinį sulašinamas 10 % NaOH tirpalas. Susidariusios nuosėdos nufiltruojamos, užpilamos 30 mL THF, pavirinamos 15 min ir vėl nufiltruojamos. Filtratai surenkami kartu ir nugarinami rotaciniu garintuvu. Gauta gelsva alyva tirpinama 50 mL CHCl_3 ir ekstrahuojama dist. H_2O . Organinė frakcija džiovinama bevandeniu Na_2SO_4 . Tirpiklis nugarinamas rotaciniu garintuvu. Reakcijos išeiga 73,5 %.

Gelsva alyva.

^1H BMR spektras (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,28-1,37 (1H, m, NHCH_2CH_2), 1,60-1,78 (3H, m, $\text{NHCHCH}_2\text{CH}_2$ ir NHCH_2CH_2), 2,81-2,85 (2H, m, NHCH_2), 3,17 (1H, qd, $J = 6,8$ Hz, $J = 4,0$ Hz, NHCH), 3,29 (1H, dd, $J = 10,8$ Hz, $J = 7,6$ Hz, NHCHCH_2OH), 3,49 (1H, dd, $J = 10,8$ Hz, $J = 4,0$ Hz, NHCHCH_2OH), 3,63 (2H, pl.s, NH ir OH) m. d. ^1H BMR spektras atitinka nurodytą literatūroje [67].

tert-butil (S)-2-(hidroksimetil)pirolidin-1-karboksilatas (8)

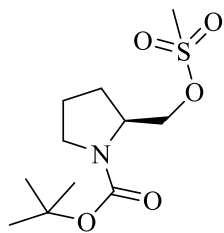


6,43 g (1 ekv., 0,064 mol) junginio 7 ištirpinama 120 mL sauso THF. Tirpalas atvėsinamas ledo vonelėje. Į reakcijos mišinį sulašinama 8,8 mL (10 ekv., 0,064 mol) TEA. Tirpalas maišomas 20 min. 50 mL sauso THF ištirpinama 13,9 g (1 ekv., 0,064 mol) Boc_2O . Di-tert-butildikarbonato tirpalas sulašinamas į reakcijos mišinį. Reakcija k. t. maišoma 24 val. Reakciją nutraukus, mišinys sukonzentruojamas rotaciniu garintuvu. Likutis ištirpinamas 70 mL Et_2O , kuris plaunamas 50 mL 10 % HCl tirpalu, vėliau – 30 mL dist. H_2O . Organinė frakcija džiovinama bevandeniu Na_2SO_4 . Tirpiklis nugarinamas rotaciniu garintuvu. Reakcijos išeiga 89,0 %.

Geltona alyva.

^1H BMR spektras (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,46 (9H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1,51-1,55 (1H, m, $\text{NCHCH}_2\text{CH}_2$), 1,73-1,86 (2H, m, NCH_2CH_2), 1,95-2,04 (1H, m, $\text{NCHCH}_2\text{CH}_2$), 3,26-3,33 (1H, m, NCH_2), 3,41-3,47 (1H, m, NCH_2), 3,55-3,65 (2H, m, CHCH_2OH), 3,90-3,96 (1H, m, NCH), 4,77 (1H, pl.s, OH) m. d. ^1H BMR spektras atitinka nurodytą literatūroje [56].

tret-butil (S)-2-(((metilsulfonil)oksi)metil)pirolidin-1-karboksilatas (9)

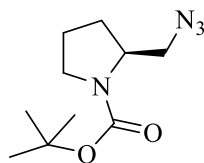


0,45 g (1 ekv., 0,0022 mol) junginio **8** ištirpinama 10 mL sauso THF. Tirpalas atšaldomas ledo vonelėje. Į reakcijos mišinį sulašinamas 1 mL (3ekv., 0,0072 mol) TEA. Po 20 min. į mišinį sulašinama 0,35 mL (2 ekv., 0,0044 mol) mezilchlorido. Palaikant inertinę atmosferą, reakcijos mišinys maišomas k. t. 1 val. Reakciją nutraukus, reakcijos mišinys sukonzentruojamas rotaciniu garintuvu. Likutis tirpinamas 10 mL DCM. Mišinys ekstrahuojamas sočiu sodos tirpalu (3x5 mL). Organinė frakcija džiovinama bevandeniu Na₂SO₄. Tirpiklis nugarinamas rotaciniu garintuvu. Reakcijos išeiga 98 %.

Gelsva alyva.

¹H BMR spektras (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,47 (9H, s, C(CH₃)₃), 1,83-2,07 (4H, m, NCH₂CH₂ ir NCHCH₂CH₂), 3,01 (3H, s, SCH₃), 3,34-3,41 (2H, m, NCH₂), 4,01-4,04 (1H, m, NCH), 4,28-4,32 (2H, m, CHCH₂O) m. d. ¹H BMR spektras atitinka nurodytą literatūroje [68].

tret-butil (S)-2-(azidometil)pirolidin-1-karboksilatas (10)

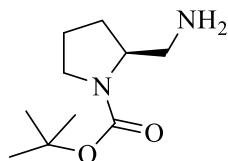


15,8 g (1ekv., 0,0566 mol) mezilato **9** ištirpinama 120 mL DMF. Maišant k.t. į reakcijos mišinį suberiama 9,2g (2,5 ekv., 0,142 mol) natrio azido. Inertinėje atmosferoje 80 °C temperatūroje reakcija maišoma 18 val. Atvėsimus iki k. t., reakcijos mišinys nufiltruojamas. Filtratas nugarinamas rotaciniu garintuvu. Gauta alyva ištirpinama 50 mL Et₂O. Ekstrahuojama dist. H₂O (2x30 mL) bei sočiu NaCl tirpalu (30 mL).. Organinė frakcijadžiovinamos bevandeniu Na₂SO₄. Tirpiklis nugarinamas rotaciniu garintuvu. Reakcijos išeiga 68,4 %.

Gelsva alyva.

¹H BMR spektras (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,47 (9H, s, C(CH₃)₃), 1,80-2,03 (4H, m, NCH₂CH₂ ir NCHCH₂CH₂), 3,35-3,69 (4H, m, NCH₂ ir NCHCH₂N₃), 3,93 (1H, pl.s, NCH) m. d. ¹H BMR spektras atitinka nurodytą literatūroje [56].

tret-butil (S)-2-(aminometil)pirolidin-1-karboksilatas (11)



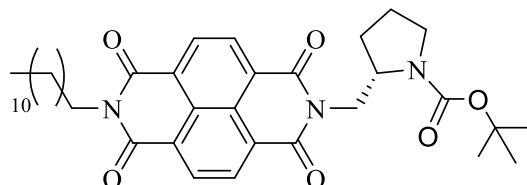
3,1 g (1 ekv., 0,0137 mol) junginio **10** ištirpinama 25 mL sauso THF. Į reakcijos mišinį suberiama 0,5 g 10 % Pd/C katalizatoriaus. Indas su reakcijos mišiniu užsandarinamas aukšto slėgio reaktoriuke. Palaikant 2 barr vandenilio dujų atmosferą, reakcijos mišinys maišomas k. t. 96 val. Tuomet reakcijos mišinys nufiltruojamas, filtratas sukonzentruojamas rotaciniu garintuvu. Gauta

alyva gryninama chromatografinė kolonėle, eliuentas $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}$ (30:1 \rightarrow 20:1). Reakcijos išeiga 89,8 %.

Gelsva alyva.

^1H BMR spektras (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,22 (2H, s, NH_2), 1,34 (9H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1,64-1,83 (4H, m, NCH_2CH_2 ir NCHCH_2), 2,52 -2,57 (1H, m, CHCH_2NH_2), 2,68-2,74 (1H, m, NCH_2), 3,16-3,32 (2H, m, CHCH_2NH_2 ir NCH_2), 3,57-3,69 (1H, m, NCH). ^1H BMR spektras atitinka nurodytą literatūroje [69].

tret-butil (S)-2-((7-dodecil-1,3,6,8-tetraokso-3,6,7,8-tetrahydrobenzo[lmn][3,8]fenantrolin-2(1H-il)metil)pirolidin-1-karboksilatats (12)



0,34 g (1 ekv., 0,00125 mol) NTDA, 0,23 g (1ekv., 0,0125 mol) dodecilamino ir 0,25 g (1 ekv., 0,0125 mol) junginio **11** ištirpinami 25 mL DMF. Reakcijos mišinys 45 min veikiamas mikrobangų spinduliuote 140 °C. Reakcijai pasibaigus, reakcijos mišinys atvėsina iki k. t. Iškritusios nuosėdos nufiltruojamos. Filtratas nugarinamas rotaciniu garintuvu. Gautos nuosėdos tirpinamos 25 mL DCM ir ekstrahuojamos dist. H_2O (2x30 mL) bei sočiu NaCl tirpalu (20 mL). Organinė frakcija džiovinama bevandeniu Na_2SO_4 ir nugarinama rotaciniu garintuvu. Tikslinis produktas gryninamas gradientine chromatografinė kolonėle, eliuentas $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}$ (80:1 \rightarrow 30:1) Reakcijos išeiga 16,1 %.

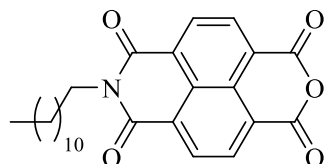
Geltoni kristalai. $T_{\text{lyd.}} = 215\text{-}217$ °C.

IR spektras (ν , cm^{-1}): 1653 (C=O), 1702 (C=O).

^1H BMR spektras (400 MHz, CDCl_3) δ : 0,87 (3H, t, $J = 7,2$ Hz, $(\text{CH}_2)_{11}\text{CH}_3$), 0,97 (6H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1,14 (3H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1,24-1,29 (14H, m, $(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$), 1,32-1,45 (4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$), 1,70-1,81 (3H, m, $\text{NCHCH}_2\text{CH}_2$ ir $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_9\text{CH}_3$), 1,91-2,00 (2H, m, $\text{NCHCH}_2\text{CH}_2$ ir $\text{NCHCH}_2\text{CH}_2$), 2,12-2,18 ($\text{NCHCH}_2\text{CH}_2$), 3,29-3,45 (2H, m, $\text{NCH}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$), 4,05-4,09 (1H, m, NCH), 4,16-4,20 ($\text{CH}_2(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$), 4,41-4,56 (2H, m, NCHCH_2N), 8,74 (4H, s, NftH).

^{13}C BMR spektras (100 MHz, CDCl_3) δ : 14,1, 21,7, 22,7, 23,6, 27,1, 28,0, 28,1, 28,2, 28,8, 29,3, 29,5, 29,6, 29,6, 29,6, 31,9, 40,0, 43,7, 46,1, 54,1, 78,8, 126,6, 130,7, 130,8, 163,0, 163,3.

7-dodecil-1H-izochromen[6,5,4-def]izochinolin-1,3,6,8(7H)-tetraonas (13)

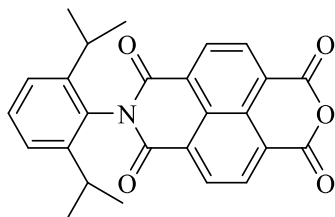


4 mL DMF paruošiama 0,2 g (1 ekv., 0,00075 mol) NTDA suspensija. Mišinys veikiamas mikrobangų spinduliuote 140 °C 15 min. Į mišinį sulašinamas dodecilamino (0,14 g, 1 ekv., 0,00075 mol) tirpalas 3 mL DMF. Reakcijos mišinys 140 °C 15 min veikiamas mikrobangų spinduliuote. Atvėsina iki k.t., mišinys nufiltruojamas. Filtratas skiedžiamas 8 mL dist. H_2O ir paliekamas k. t. 2 val. Iškritusios nuosėdos, filtruojamos, plaunamos MeOH ir paliekamos džiūti. Reakcijos išeiga 24,7 %.

Šviesiai gelsvi kristalai. $T_{\text{lyd.}} = >250$ °C.

^1H BMR spektras (400 MHz, CDCl_3) δ : 0,87 (3H, t, $J = 7,2$ Hz, $(\text{CH}_2)_{11}\underline{\text{CH}_3}$), 1,25-1,45 (18H, m, $(\text{CH}_2)_9\text{CH}_3$), 1,70-1,81 (2H, m, $\underline{\text{CH}_2}(\text{CH}_2)_9\text{CH}_3$), 4,15-4,18 (2H, m, $\underline{\text{CH}_2}(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$), 8,79 (4H, s, NftH) m. d. ^1H BMR spektras atitinka nurodytą literatūroje [58].

7-(2,6-diizopropilfenil)-1H-izochromen[6,5,4-def]izochinolin-1,3,6,8(7H)-tetraonas (14)

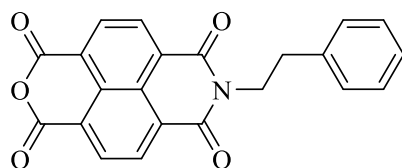


25 mL DMF paruošiama 1,5 g (1 ekv., 0,0056 mol) NTDA suspensija. Mišinys veikiamas mikrobangų spinduliuote $140\text{ }^\circ\text{C}$ 1 val. Inertinėje atmosferoje, į reakcijos mišinį sulašinamas diizopropilanolino (1,1 mL, 1 ekv., 0,0056 mol) tirpalas 10 mL DMF. Reakcija virinama $110\text{ }^\circ\text{C}$ 72 val. Atvėsinus iki kambario temperatūros, tirpalas nufiltruojamas. Į filtratą pripilama dist. H_2O (15 mL) ir paliekama k. t. 2 val. Susidariusios nuosėdos filtruojamos, plaunamos MeOH ir paliekamos džiuoti. Reakcijos išeiga 8,5 %.

Šviesiai gelsvi kristalai. $T_{\text{lyd.}} = > 250\text{ }^\circ\text{C}$. Lit. duomenimis: $T_{\text{lyd.}} = 342\text{ }^\circ\text{C}$ [70].

^1H BMR spektras (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,16 (12H, d, $J = 6,8$ Hz, $\text{CH}(\underline{\text{CH}_3})_2$), 2,65-2,74 (2H, m, $\underline{\text{CH}}(\text{CH}_3)_2$), 7,36 (2H, d, $J = 8,0$ Hz, ArH), 7,53 (1H, t, $J = 8,0$ Hz, ArH), 8,89 (4H, s, NftH) m. d. ^1H BMR spektras atitinka nurodytą literatūroje [70].

7-fenetil-1H-izochromen[6,5,4-def]izochinolin-1,3,6,8(7H)-tetraonas (15)



60 mL DMF paruošiama 1,0 g (1 ekv., 0,0037 mol) NTDA suspensija. Mišinys virinamas iki homogeniško, skaidraus tirpalo susidarymo. Neleidus atvėsti, į reakcijos mišinį sulašinamas 0,47 mL (1 ekv., 0,0037 mol) feniletilamino. Reakcija tęsiama mikrobangų krosnelėje. Reakcijos mišinys $140\text{ }^\circ\text{C}$ 7 min veikiamas MW. Atvėsinama iki k. t. Mišinys nufiltruojamas. Filtratas veikiamas 20 mL 10 % HCl tirpalu ir paliekamas k. t. 2 val. Susidariusios nuosėdos nufiltruojamos, praplaunamos nedideliu Et_2O kiekiu (~ 5 mL) ir paliekamos džiuoti. Gautos geltonos nuosėdos tirpinamos karštame CHCl_3 , atvėsinus iki k. t. tirpalas filtruojamas. Filtratas džiovinamas bevandeniu Na_2SO_4 . Tirpiklis nugarinamas rotaciniu garintuvu. Reakcijos išeiga 67,8 %.

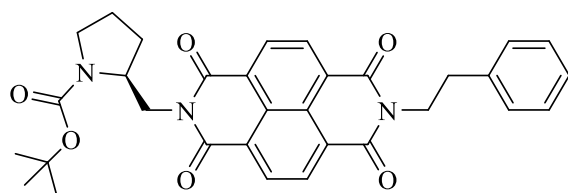
Geltoni kristalai. $T_{\text{lyd.}} = > 250\text{ }^\circ\text{C}$.

IR spektras (ν , cm^{-1}): 1658 (C=O), 1702 (C=O).

^1H BMR spektras (400 MHz, CDCl_3) δ : 3,03-3,07 (2H, m, $\text{Ar}\underline{\text{CH}_2}\text{CH}_2$), 4,41-4,46 (2H, m, $\text{Ar}\underline{\text{CH}_2}\text{CH}_2$), 7,22-7,26 (2H, m, ArH), 7,29-7,35 (3H, m, ArH), 8,82 (4H, s, NftH) m. d.

^{13}C BMR spektras (100 MHz, CDCl_3) δ : 34,1, 42,4, 122,9, 126,8, 126,9, 127,8, 128,8, 128,6, 128,9, 129,0, 131,3, 133,1, 138,0, 158,8, 162,0 m.d.

tret-butil (S)-2-((1,3,6,8-tetraokso-7-fenetil-3,6,7,8-tetrahydrobenzo[lmn][3,8]fenantrolin-2(1H-il)metil)pirolidin-1-karboksilat (16)



Junginio **16** (0,66 g, 1 ekv. 0,0018 mol) suspensija 45 mL DMF pašildoma iki skaidraus tirpalo susidarymo. Į gautą tirpalą, maišant sulašinamas junginio **11** (0,24 g, 1 ekv., 0,0018 mol) tirpalas 5 mL DMF. Reakcijos mišinys 15 min veikiamas mikrobangų spinduliuote 140 °C. Atvėsinus iki k. t., mišinys veikiamas 30 mL 10 % HCl tirpalu ir paliekamas k. t. 2 val. Susidariusios nuosėdos filtruojamos, plaunamos dist. H₂O ir paliekamos džiūti. Tuomet tirpinamos 20 mL DCM ir ekstrahuojamos dist. H₂O (3x15 mL). Organinė frakcija džiovinama bevandeniu Na₂SO₄. Tirpiklis nugarinamas rotaciniu garintuvu. Reakcijos išeiga 83,8 %.

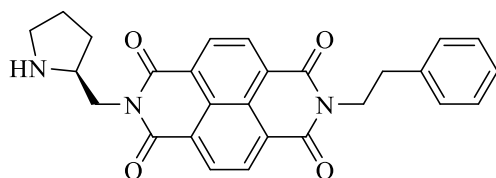
Geltoni kristalai. T_{lyd.} = skyla 225-230 °C.

IR spektras (ν, cm⁻¹): 1654 (C=O), 1702 (C=O).

¹H BMR spektras (400 MHz, CDCl₃) δ: 0,97 (6H, s, C(CH₃)₃), 1,14 (3H, s, C(CH₃)₃), 1,77-1,82 (1H, m, NCH₂CH₂CH₂), 1,92-1,98 (2H, m, NCHCH₂, NCH₂CH₂CH₂), 2,13-2,19 (1H, m, NCHCH₂), 3,02-3,06 (2H, m, NCH₂CH₂Ar), 3,30-3,46 (2H, m, NCH₂CH₂CH₂), 4,05-4,11 (1H, m, NCH), 4,40-4,47 (4H, m, NCHCH₂N, NCH₂CH₂Ar), 7,22-7,24 (1H, m, ArH), 7,25-7,36 (4H, m, ArH), 8,74 (4H, s, NftH) m. d.

¹³C BMR spektras (100 MHz, CDCl₃) δ: 23,7, 28,1, 28,9, 34,4, 42,3, 43,9, 46,3, 54,3, 78,8, 126,4, 126,8, 127,3, 128,7, 129,1, 130,9, 131,0, 131,2, 138,5, 162,9, 163,0, 163,4 m. d.

(S)-2-fenetil-7-(pirolidin-2-il-metil)benzo[lmn][3,8]fenantrolin-1,3,6,8(2H,7H)-tetraonas (17)



0,55 g (1 ekv., 0,0010 mol) junginio **16** ištirpinama minimaliame CHCl₃ tūryje (~ 2 mL). Į chloroformo tirpalą pripilama 10 mL 10 % HCl tirpalo DOX. Reakcijos mišinys k. t. maišomas 16 val. Susidarę kristalai filtruojami ir tirpinami sočiame sodos tirpale (80 mL). Sodos tirpalas ekstrahuojamas DCM (3x15 mL). Organinės frakcijos surenkamos kartu, džiovinamos bevandeniu Na₂SO₄. Tirpiklis nugarinamas rotaciniu garintuvu. Reakcijos išeiga 81,3 %.

Geltoni kristalai. T_{lyd.} = 194-198 °C.

IR spektras (ν, cm⁻¹): 1650 (C=O), 1703 (C=O), 3227 (N-H).

HRMS (ESI-MS): m/z apskaičiuota C₂₇H₂₃N₃O₄ (M+H⁺): 454,1761, rasta: 454,1761.

¹H BMR spektras (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,54-1,63 (1H, m, HNCH₂CH₂CH₂), 1,74-1,84 (1H, m, HNCHCH₂CH₂), 1,86-1,95 (1H, m, HNCH₂CH₂CH₂), 1,97-2,06 (1H, m, HNCHCH₂CH₂), 2,14 (2H, pl.s, NH), 2,86-2,92 (1H, m, HNCH₂CH₂CH₂), 3,02-3,08 (2H, m, NCH₂CH₂Ar), 3,08-3,18 (1H, m, HNCH₂CH₂CH₂), 3,58-3,66 (1H, m, HNCH), 4,25-4,36 (2H, m, HNCHCH₂N), 4,40-4,44 (2H, m, NCH₂CH₂Ar), 7,20-7,25 (1H, m, ArH), 7,29-7,35 (4H, m, ArH), 8,74 (4H, s, NftH) m. d.

¹³C BMR spektras (100 MHz, CDCl₃) δ: 25,9, 30,6, 34,6, 42,6, 45,0, 47,0, 58,3, 127,0, 127,0, 127,1, 127,3, 129,0, 129,4, 131,4, 131,5, 138,7, 163,1, 163,8 m. d.

6. IŠVADOS

1. Išbandytos dvi apsaugoto 2-pirolidinilmetanamino sintezės, naudojant benzilo ir Boc apsaugines grupes. Nustatyta, jog nepaisant didesnio stadijų skaičiaus, Boc-pirolidinilmetilamino sintezė yra kiekybiškai efektyvesnė.
2. Išbandyti du asimetrinio NDI sintezės metodai. Pastebėta, kad dviejų etapų sintezė, išskiriant tarpinį monoimidą, yra efektyvesnė, lyginant su vienos stadijos kondensacijos metodu. Atliekant tarpinio monoimido sintezę, išbandyti keturi metodai bei nustatyta, kad efektyviai šios struktūros sintezei yra būtinas NTDA tirpalo sonifikavimas arba virinimas iki homogeniškos terpės susidarymo.
3. Nustatyta, kad į NDI **6** inkorporuotas benzilfragmentas pasižymi dideliu stabilumu ir cheminiu atsparumu. Šios grupės likvidavimas yra negalimas nei vienu iš bandytų sąlygų. Sėkmingai pašalinus Boc apsauginę grupę, susintetintas modelinis asimetrinis NDI **17**. Atlikus šios struktūros fotokatalitinių savybių tyrimą nustatyta, kad NDI **17** yra fotochemiškai aktyvus, o ilgalaikiame šviesos poveikyje kinta šio junginio struktūra.
4. Tyrimai, skirti potencialaus katalizatoriaus NDI **17** pritaikymui enaminų aktyvacijai, parodė, kad aldehido perėjimui į enamino struktūrą yra būtinas DIPEA bazės naudojimas. Pastebėta, kad pusiausvyrą tarp aldehido-enamino priklauso nuo reakcijos terpės prigimties, o enamino susidarymui, reakcijos tirpikliu palankiausia naudoti chloroformą. Tyrimo metu taip pat nustatyta, kad enamino susidarymas su ketono grupe nevyksta jokiais išbandytais sąlygomis.

7. DARBO TEMA PASKELBTŲ PUBLIKACIJŲ SĄRAŠAS

1. U. Rimkaitė, I. Karpavičienė, E. Orentas, Synthesis of asymmetric naphthalendiimide as a model photocatalyst for multicomponent photoredox reactions, International 64th conference for students of physics and natural sciences „Open Readings 2021“ programme and abstracts, 2021, 378.

LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. A. Kobaisi, S. V. Bhosale, K. Latham, A. M. Raynor, S. V. Bhosale, Functional Naphthalene Diimides: Synthesis, Properties, and Applications, *Chem. Rev.*, 116 (2016) 11685–11796.
2. R. Bhushan, S. Dixit, Amino acids as chiral selectors in enantioresolution by liquid chromatography, *Biomed. Chromatogr.*, 26 (2012) 962–971.
3. D. Kleinschmidt, M. S. Fernandes, M. Mork, A. A. Meyer, J. Krischel, M. V. Anakhov, R. A. Gumerov, I. I. Potemkin, M. Rueping, A. Pich, Enhanced catalyst performance through compartmentalization exemplified by colloidal L-proline modified microgel catalyst, *J. Colloid and Interface Science*, 559 (2020) 76-87.
4. R. de S. Martins, M. P. Pereira, P. P. de Castro, F. I. Bombonato, Design and preparation of a novel prolinamide-based organocatalyst for the solvent-free asymmetric aldol reaction, *Tetrahedron*, 76 (2020) 130855.
5. P.M. Ivantcova, K. V. Kudryavtsev, Chemoselectivity issues of the asymmetric interaction between cyclohexanone, β -nitrostyrene, and benzoic acid under 5-aryl proline's organocatalysis, *Chirality*, 32 (2020) 1-9.
6. V. Maurya, C. Appayee, Enantioselective Total Synthesis of Potent 9 β -11-Hydroxyhexahydrocannabinol, *J. Org. Chem.*, 85 (2020) 1291–1297.
7. A. Sadagopan, Proline autocatalysis in the origin of biological enantioenriched chirality, *Chirality*, 31 (2018) 5-10.
8. C. Rodríguez-Esrich, M. A. Pericás, Catalytic Enantioselective Flow Processes with Solid-Supported Chiral Catalysts, *Chem. Rec.*, 19 (2019) 1872–1890.
9. M. R. K. Estahbanati, M. Feilizadeh, A. Babin, B. Mei, G. Mul, M. C. Iliuta, Selective photocatalytic oxidation of cyclohexanol to cyclohexanone: A spectroscopic and kinetic study, *J. Chem. Engin.*, 382 (2020) 122732.
10. B. S. Vachan, M. Karuppasamy, P. Vinoth, S. V. Kumar, S. Perumal, V. Sridharan, J. C. Menendez, Proline and its Derivatives as Organocatalysts for Multi-Component Reactions in Aqueous Media: Synergic Pathways to the Green Synthesis of Heterocycles, *Adv. Synth. Catal.*, 362 (2020) 87-110.
11. S. H. Xiang, B. Tan, Advances in asymmetric organocatalysis over the last 10 years, *Nat. Commun.*, 11 (2020).
12. A. Ricci, Asymmetric Organocatalysis at the Service of Medicinal Chemistry, *ISRN Org. Chem.*, 2014 (2014).
13. G.-B. Fernando, Ten Chemical Innovations That Will Change Our World: IUPAC identifies emerging technologies in Chemistry with potential to make our planet more sustainable, *Chemistry International*, 41 2 (2019) 12-17.
14. B. List, Introduction: Organocatalysis, *Chem. Rev.*, 107 12 (2007) 5413-5415.
15. A. Moyano, Chapter 2: Activation Modes In Asymmetric Organocatalysis, *Stereoselective Organocatalysis. Bond Formation Methodologies and Activation Modes*. Edited by R. R. Torres. 2013 11-80.
16. J. Paradowska, M. Stodulski, J. Mlynarski, Catalysts Based on Amino Acids for Asymmetric Reactions in Water, *Angew. Chem.*, 48 (2009) 4288-4297.
17. E. R. Jarvo, S. J. Miler, Amino acid and peptides as asymmetric organocatalysts, *Tetrahedron*, 58 (2002) 2418-2495.

18. V. d. G. Oliveira, M. F. d. C. Cardoso, L. d. S. M. Forezi, *Organocatalysis: A Brief Overview on Its Evolution and Applications*, *Catalysts*, 8:12 (2018) 605.
19. J. F. Schneider, C. L. Ladd, S. Brase Chapter 5: Proline as an Asymmetric Organocatalyst, *Sustainable Catalysis: Without Metals or Other Endangered Elements*. Edited by M. North, 2016 79-89.
20. P. G. Cozzi, A. Gualandi, S. Potenti, F. Calogero, G. Rodeghiero, *Asymmetric Reactions Enabled by Cooperative Enantioselective Amino- and Lewis Acid Catalysis*, *Top. Curr. Chem. (Z)*, 378:1 (2020).
21. G. D. Yadav, S. Singh, *Prolinamide Catalysed Asymmetric Organic Transformations*, *Chem. Select.*, 4:19 (2019) 5591-5618.
22. B. List, R. A. Lerner, C. F. Barbas, *Proline-Catalyzed Direct Asymmetric Aldol Reactions*, *J. Am. Chem. Soc.*, 122 (2000) 2395-2396.
23. S. Choudhary, J. Yadav, A. P. Pawar, S. Vanaparthi, N. A. Mir, E. Iype, R. Sharma, R. Kant, I. Kumar, *Sequential multicomponent site-selective synthesis of 4-iodo and 5-iodopyrrole-3-carboxaldehydes from a common set of starting materials by tuning the conditions*, *Org. Biomol. Chem.*, 18 (2020) 1155–1164.
24. V. Cascales, H. Carneros, A. Castre-Alvarez, A. M. Costa, J. Vilarrasa, *Amino-Catalyzed Reactions of Aldehydes with Chiral Nitroalkenes*, *Org. Lett.*, 23 (2021) 651–655.
25. T. Vilaivan, W. Bhanthumnavin, *Organocatalyzed Asymmetric α -Oxidation, α -Aminooxylation and α -Amination of Carbonyl Compounds*, *Molecules*, 15 (2010) 917-958.
26. Y. Q. Zou, F. M. Hormann, T. Bach, *Iminium and enamine catalysis in enantioselective photochemical reactions*, *Chem. Soc. Rev.*, 47 (2018) 278—290.
27. B. C. Hong, *Enantioselective synthesis enabled by visible light photocatalysis*, *Org. Biomol. Chem.*, 18 (2020) 4298–4353.
28. M. K. Bogdos, E. Pinard, J. A. Murphy, *Applications of organocatalysed visible-light photoredox reactions for medicinal chemistry*, *Beilstein J. Org. Chem.*, 14 (2018) 2035–2064.
29. N. A. Romero, D. A. Nicewicz, *Organic Photoredox Catalysis*, *Chem. Rev.*, 116 (2016) 10075–10166.
30. S. L. Suraru, F. Wurthner, *Strategies for the Synthesis of Functional Naphthalene Diimides*, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 53 (2014) 7428 – 7448.
31. S. V. Bhosale, C. H. Jani, S. J. Langford, *Chemistry of naphthalene diimides*, *Chem. Soc. Rev.*, 37 (2008) 331–342.
32. H. Ke, L. Wang, Y. Chen, M. J. Lin, J. Z. Chen, *Electron-deficient naphthalene diimides as efficient planar π -acidorganocatalysts for selective oxidative C–C coupling of 2,6-di-tert-butylphenol: A temperature effect*, *J. Molec. Catal. Chem.*, 385 (2014) 26-30.
33. B. Reiß, H. A. Wagenknecht, *Naphthalene diimides with improved solubility for visible light photoredox catalysis*, *Beilstein J. Org. Chem.*, 15 (2019) 2043–2051.
34. M. Skaisgirski, X. Guo, O. S. Wenger *Electron Accumulation on Naphthalene Diimide Photosensitized by [Ru(2,2'-Bipyridine)₃]²⁺*, *Inorg. Chem.*, 56 (2017) 2432–2439.
35. S. Guha, F. S. Goodson, L. J. Carson, S. Saha, *Boundaries of Anion/Naphthalenediimide Interactions: From Anion– π Interactions to Anion-Induced Charge-Transfer and Electron-Transfer Phenomena*, *J. Am. Chem. Soc.*, 134 (2012) 13679–13691.
36. G. Koshkakaran, L. M. Klivansky, D. Cao, M. Snauko, S. J. Teat, J. O. Struppe, Y. Liu, *Alternative Donor-Acceptor Stacks from Crown Ethers and Naphthalene Diimide Derivatives:*

Rapid, Selective Formation from Solution and Solid-State Grinding, *J. Am. Chem.*, 131 (2009) 2078-2079.

37. J. M. Lavin, K. D. Shimizu, Rapid Screening of a Receptor with Molecular Memory, *Org. Lett.*, 8: 11 (2006) 2389–2392.

38. W. Zhang, H. Wang, J. Miao, Y. Zhu, M. U. Ali, T. Xu, L. Zhao, D. Zhang, G. He, H. Meng, Revealing the influence of hole injection material's molecular orientation on OLED's performance, *Organic Electronics* 59 (2018) 301–305.

39. N. V. Ghule, R. S. Bhosale, A. L. Puyad, S. V. Bhosale, S. V. Bhosale, Naphthalenediimide amphiphile based colorimetric probe for recognition of Cu^{2+} and Fe^{3+} ions, *Sens. Actuat. Chem.*, 227 (2016) 17–23.

40. Q. Li, M. Peng, H. Li, C. Zhong, X. Cheng, X. Peng, Q. Wang, J. Qin, Z. Li, A New “Turn-on” Naphthalenediimide-Based Chemosensor for Mercury Ions with High Selectivity: Successful Utilization of the Mechanism of Twisted Intramolecular Charge Transfer, Near-IR Fluorescence, and Cell Images, *Org. Lett.*, 14:8 (2012) 2094–2097.

41. B. Pramanik, S. Ahmed, R. Roy, B. K. Das, N. Singha, D. Das, A DNA-NDI Hybrid to Efficiently Detect Histone in Parts per Trillion (ppt) Level, *Chem. Select*, 2 (2017) 8911–8916.

42. M. Martinez-Quiroz, A. Ochoa-Teran, G. Pina-Luis, Photoinduced electron transfer in *N,N*bis(pyridylmethyl)naphthalenediimides: study of their potential as pH chemosensors, *Supramolec. Chem.*, 29:1 (2017) 32–39.

43. L. Qin, S. Zhou, Y. Zhou, L. Han, A naphthalenediimide-based Co-MOF as naked-eye colorimetric sensor to humidity, *J. Solid State Chem.*, 277 (2019) 658–664.

44. P. Lasitha, Radical anion formation exhibiting “turn-on” fluorescence sensing of hydrazine using a naphthalene diimide (NDI) derivative with a donor–acceptor–donor (D–A–D) molecular structure, *Photochem. Photobiol. Sci.*, 19 (2020) 1603–1612.

45. T. Maeda, J. Zhou, Y. Oda, H. Nakazumi, S. Yagi, Synthesis and properties of functional dyes with squaraine–naphthalene diimide hybrid structure, *J. Phys. Chem. C.*, 118:30 (2014) 16618–16625.

46. N. Sakai, P. Talukdar, S. Matile, Use of the Exciton Chirality Method in the Investigation of Ligand-Gated Synthetic Ion Channels, *Chiral*. 18 (2006) 91–94.

47. A. J. Cairns, J. A. Perman, L. Wojtas, V. Ch. Kravtsov, M. H. Alkordi, M. Eddaoudi, M. J. Zaworotko, Supramolecular Building Blocks (SBBs) and Crystal Design: 12-Connected Open Frameworks Based on a Molecular Cubohemioctahedron, *J. Am. Chem. Soc.*, 130 (2008) 1560–1561.

48. A. Das, S. Ghosh, A generalized supramolecular strategy for self-sorted assembly between donor and acceptor gelators, *Chem. Commun.*, 47 (2011) 8922–8924.

49. G. D. Santos, J. L. Wietor, J. K. M. Sanders, Filling Helical Nanotubes with C_{60} , *Angew. Chem.*, 119 (2007) 2288–2290.

50. A. D. Andricopulo, R.A. Yunes, V. Chechinel Filho, R. Corr ea, A. W. Filho, A. R. S. Santos, R. J. Nunes, Synthesis and Analgesic Properties of Cyclic Imides: Naphthalimide and Bis-Naphthalimide Derivatives *Acta Farnz. Bonaerense*, 17:3 (1998) 219–224.

51. P. Jana, F. Šupljika, C. Schmuck, I. Piantanida, Naphthalene diimide bis-guanidinio-carbonyl-pyrrole as a pH-switchable threading DNA intercalator, *Beilst. J. Org. Chem.*, 16 (2020) 2201–2211.

52. S. A. Bhat, C. Das, T. K. Maji, Metallated azo-naphthalene diimide based redoxactive porous organic polymer as an efficient water oxidation electrocatalyst, *J. Mater. Chem.*, 6 (2018) 19834–19842.

53. L. Liu, Y. Cotelte, A. J. Avestro, N. Sakai, S. Matile, Asymmetric Anion- π Catalysis of Iminium/Nitroaldol Cascades To Form Cyclohexane Rings with Five Stereogenic Centers Directly on π -Acidic Surfaces, *J. Am. Chem. Soc.* 138 (2016) 7876-7879.
54. Y. Zhao, Y. Domoto, E. Orentas, C. Beuchat, D. Emery, J. Mareda, N. Sakai, S. Matile, Catalysis with Anion- π Interactions, *Angew. Chem. Int. Ed.* 52 (2013) 9940-9943.
55. S. Caby, L. M. Bouchet, J. E. Argüello, R. A. Rossi, J. Bardagi, Consecutive Photocatalysis vs Electro-Photocatalysis. Excitation of Radical Anions of Naphthalene Diimides, *ChemRxiv*. Preprint, (2020).
56. A. Slaitas, E. Yeheskiely, A Novel *N*-(Pyrrolidinyl-2-methyl)glycine-Based PNA with a Strong Preference for RNA over DNA, *Eur. J. Org. Chem.*, (2002) 2391-2399.
57. M. P. Parker, C. A. Murray, L. R. Hart, B. W. Greenland, W. Hayes, Ch. J. Cardin, H. M. Colquhoun, Mutual Complexation between π - π Stacked Molecular Tweezers, *Cryst. Growth Des.*, 18 (2018) 386-392.
58. A. Mishra, D. B. Korlepara, S. Balasubramanian, S. J. George, Bioinspired, ATP-Driven Co-operative Supramolecular Polymerization and its Pathway, *Chem. Commun.*, 56 (2020) 1505-1508.
59. K. Tambara, N. Ponnuswamy, G. Hennrich, G. D. Pantos, Microwave-Assisted Synthesis of Naphthalenemonoimides and *N*-Desymmetrized Naphthalenediimides, *J. Org. Chem.*, 76 (2011) 3338-3347.
60. P. Pengo, G. D. Pantos, S. Otto, J. K. M. Sanders, Efficient and Mild Microwave-Assisted Stepwise Functionalization of Naphthalenediimide with α -Amino Acids, *J. Org. Chem.*, 71 (2006) 7063-7066.
61. B. L. Oliveira, Z. Guo, G. J. L. Bernardes, Inverse electron demand Diels-Alder reactions in chemical biology, *Chem. Soc. Rev.*, 46 (2017), 4895-4950.
62. E. Arceo, I. D. Jurberg, A. Alarez-Fernandez, P. Melchiorre, Photochemical activity of a key donor-acceptor complex can drive stereoselective catalytic α -alkylation of aldehydes, *Nature Chem.*, 5 (2013) 750-756.
63. E. Arceo, A. Bahamonde, G. Bergonzini, Enantioselective direct α -alkylation of cyclic ketones by means of photo-organocatalysis, *Che. Sci.*, 5 (2014) 2438-2442.
64. Y. Xu, I Correia, T. Ha-Duong, N. Kihal, J.L. Soulier, J. Kaffy, B. Crousse, O. Lequin, S. Onger, The use of 4,4,4-trifluorothreonine to stabilize extended peptide structures and mimic β -strands, *Beilstein J. Org. Chem.*, 13 (2017) 2842-2853.
65. T. B. Halima, J. Masson-Makdissi, S. G. Newman, Nickel-Catalyzed Amide Bond Formation from Methyl Esters, *Angewandte Chem.*, 57:39 (2018) 12925-12929.
66. M. T. Rispens, O. J. Gelling, A. H. M. de Vries, A. Meetsma, F. Van Bolhuis, B. L. Feringa, Catalytic Epoxidation of Unfunctionalized Alkenes by Dinuclear Nickel(II) Complexes, *Tetrahedron*, 52:10 (1996) 3521-3546.
67. F. An, B. Maji, E. Min, A. R. Ofial, H. Mayr, Bisicities and Nucleophilicities of Pyrrolidines and Imidazolidinones Used as Organocatalysts, *J. Am. Chem. Soc.*, 142 (2020) 1526-1547.
68. P. J. Lovell, S. M. Bromidge, S. Dabbs, D. M. Duckworth, I. T. Forbes, A. J. Jennings, F. D. King, D. V. Sauders, S. K. Rohman, D. N. Middlemiss, L. L. Collin, J. J. Hagan, G. J. Riley, D. R. Thomas, A Novel, Potent, and Selective 5-HT₇ Antagonist: (R)-3-(2-(2-(4-Methylpiperidin-1-yl)-ethyl)pyrrolidine-1-sulfonyl)phenol (SB-269970), *J. Med. Chem.*, 43 (2000) 342-345.

69. D. J. Morris, A. S. Partridge, C. V. Manville, D. T. Racys, G. Woodward, G. Docherty, M. Wills, Asymmetric organocatalysis of the addition of acetone to 2-nitrostyrene using N-diphenylphosphinyl-1,2-diphenylethane-1,2-diamine (PODPEN), *Tetrah. Lett.*, 51, 2010, 209-212.

70. E. H. Menke, V. Lami, Y. Vaynzof, M. Mastalerz, π -Extended Rigid Triptycene-Trisaroylenimidazoles as Electron Acceptors *Chem. Commun.*, 52 (2016) 1048-1051.

SANTRAUKA

VILNIAUS UNIVERSITETAS CHEMIJOS IR GEOMOKSLŲ FAKULTETAS

UGNĖ RIMKAITĖ

N-ALKIL-N'-(2-METILPIROLIDIN)NAFTALENDIIMIDO SINTEZĖ IR JO KATALITINIŲ SAVYBIŲ ĮVERTINIMAS

Šiame darbe buvo atlikta asimetrinio naftalendiimido, turinčio pirolidinilmetilamino fragmentą, sintezė. Pradiniu reagentu pasirinkus L-proliną, buvo išbandyti du 2-pirolidinilmetanamino sintezės keliai, naudojant Boc ir benzilo apsaugines grupes. Pirmuoju atveju šis etapas apėmė karboksirūgšties redukcijos, amino blokavimo, mezilinimo, azidinimo bei azido redukcijos reakcijas, o antruoju - benzilinimo, esterifikavimo, metoksigrupės pakeitimo amino fragmentu bei amido redukcijos reakcijas.

Lygiagrečiai 2-pirolidinilmetanamino sintezei buvo sintetinamas tarpinis naftalenmonoimidas (**13**, **14**, **15**). Siekiant pagerinti šios stadijos išeigą, šiame etape buvo išbandytos kelios skirtingos metodikos. Darbo metu buvo pastebėta, kad didelę įtaką efektyviai monoimido struktūros sintezei turi reakcijos mišinio homogenizavimas.

Atlikus tarpinių junginių kondensacijos reakcijas, buvo susintetintos asimetrinės NDI struktūros, turinčios benzilo (junginys **5** ir **6**) arba Boc (junginys **12** ir **16**) grupę apsaugotą pirolidinilmetilo fragmentą. Tolimesniame etape buvo vykdomas minėtų apsauginių grupių pašalinimas. Benzilo fragmentu apsaugoto amino **6** deblokuoti nepavyko nei vienu iš bandytų metodų. Sėkmingai likvidavus Boc grupę buvo gautas tikslinis asimetrinis NDI **17**.

Galiausiai buvo atliktas NDI **17** katalitinių savybių tyrimas, siekiant pritaikyti šią struktūrą fotoindukuotai intramolekulinei enaminų aktyvacijai. Tyrimui naudojant aldehidus buvo užfiksuotos enaminų struktūros, tačiau enamino susidarymas, reakcijas atliekant su ketono grupe, nevyko jokiais išbandytais sąlygomis.

SUMMARY

VILNIUS UNIVERSITY
FACULTY OF CHEMISTRY AND GEOSCIENCES

UGNĖ RIMKAITĖ

SYNTHESIS AND RESEARCH ON THE CATALYTIC PROPERTIES OF N-ALKYL-N'-(PYRROLIDIN-2-YLMETHYL)NAPHTHALENDIIMIDE

Synthesis of asymmetric naphthalene diimide, that contains pyrrolidinylmethylamine fragment, was performed in this work on purpose to investigate its catalytic properties for enamine activation.

Firstly, pyrrolidin-2-ylmethaneamine was synthesised using L-proline as a starting material. Two different synthesis pathways were tried for this procedure. One of them contained reduction of carboxylic acid, protection of amine by Boc protecting group, mesylation of alcohol, substitution of mesyl fragment and reduction of azide. Another one was performed by using benzylation, esterification, substitution and reduction reactions.

In parallel with pyrrolidin-2-ylmethaneamine synthesis, naphthalene monoimide (**13**, **14**, **15**) was synthesized as well. Few different methods were used in order to optimize this procedure. It was observed that initial sonification or reflux of starting mixture is crucial for quantitative synthesis of monoimide.

Condensation reactions of intermediates led to the formation of NDI derivatives with incorporated benzyl (**5**, **6**) or Boc (**12**, **16**) fragments. Further, removal of these protecting groups was carried out. All attempts to remove benzyl fragment were unsuccessful in this step. Deprotection of Boc-amine **16** gave desired asymmetric NDI **17**.

Finally, few enamine activation reactions were tried with various aldehydes and ketones using NDI **17** as a model catalyst. At this point, it was observed that ketone group is unreactive in tested catalytic system meanwhile use of aldehydes lead to the formation of desired enamine structure.