

На правах рукописи

**Добрынин Сергей Александрович**

**РАЗРАБОТКА МЕТОДОВ СИНТЕЗА ПРОСТРАНСТВЕННО  
ЗАТРУДНЕННЫХ НИТРОКСИЛЬНЫХ РАДИКАЛОВ С  
ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ РЕАКЦИИ 1,3-ДИПОЛЯРНОГО  
ЦИКЛОПРИСОЕДИНЕНИЯ**

02.00.03. – органическая химия

**Автореферат**  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата химических наук

Новосибирск – 2018

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Новосибирском институте органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук (НИОХ СО РАН)

**Научный руководитель:**

**Кирилюк Игорь Анатольевич**

Кандидат химических наук, доцент,  
Зав. лабораторией азотистых соединений  
Федерального государственного бюджетного  
учреждения науки Новосибирского института  
органической химии им. Н.Н. Ворожцова  
Сибирского отделения Российской академии наук.

**Официальные оппоненты:**

**Вацадзе Сергей Зурабович**

Доктор химических наук, профессор РАН,  
Зам. декана по научно-организационной работе  
химического факультета Федерального  
государственного бюджетного образовательного  
учреждения высшего профессионального  
образования "Московский государственный  
университет имени М.В. Ломоносова"

**Толстикова Святослав Евгеньевич**

Кандидат химических наук,  
Старший научный сотрудник Федерального  
государственного бюджетного учреждения науки  
"Международный томографический центр"  
Сибирского отделения Российской академии наук

**Ведущая организация:**

Федеральное государственное бюджетное  
учреждение науки Иркутский институт химии им.  
А.Е. Фаворского Сибирского отделения  
Российской академии наук.

Защита состоится «5» октября 2018 года в 9 часов 30 минут на заседании диссертационного совета Д 003.049.01 при ФГБУН Новосибирском институте органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН по адресу 630090, г. Новосибирск, пр. Академика Лаврентьева, 9.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУН Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН и на сайте: <http://web.nioch.nsc.ru>. Автореферат размещен на сайте Высшей аттестационной комиссии при Министерстве образования и науки Российской Федерации: <http://vak.ed.gov.ru>.

Отзывы на автореферат в 2-х экземплярах просим направлять по адресу: 630090, г. Новосибирск, пр. Акад. Лаврентьева, 9, ученому секретарю диссертационного совета Д 003.049.01; e-mail: [dissovnet@nioch.nsc.ru](mailto:dissovnet@nioch.nsc.ru).

Автореферат разослан « » августа 2018 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета,

доктор химических наук \_\_\_\_\_ Лузина Ольга Анатольевна

**Актуальность темы исследования:** Исследование молекулярных механизмов функционирования живых систем - важнейшая задача, научное значение которой трудно переоценить. Заметное место в арсенале методов исследования строения и молекулярной динамики биологических макромолекул и их комплексов занимает метод спиновых меток. Современные модификации этого метода используются для получения информации о третичной структуре белков, нуклеиновых кислот и их комплексов в тех случаях, когда возможности других методов структурной биологии ограничены. В основе метода спиновых меток лежит направленное введение парамагнитных (спиновых) меток в заданные положения биологических макромолекул(ы); последующее спектральное исследование с помощью новых технологий ЭПР позволяет точно определять расстояния между метками, взаимную ориентацию и конформационную подвижность различных фрагментов. Нитроксильные радикалы - наиболее распространённый тип спиновых меток. Недавние исследования показали, что введение объёмных (больших, чем метил) заместителей или спиро-циклических фрагментов в окружение нитроксильной группы резко повышает устойчивость таких радикалов к восстановлению в биологических образцах и открывает небывалые возможности для проведения измерений непосредственно внутри живых клеток. Такие нитроксильные радикалы в литературе называют пространственно (стерически)-затруднёнными (sterically hindered) или защищёнными стерикой (sterically shielded). Кроме того, нитроксильные радикалы с двумя спироциклическими фрагментами в окружении нитроксильной группы демонстрируют повышенные времена спиновой релаксации, что позволяет избежать использования сверхнизких температур для измерения расстояний. Примечательно, что похожие соединения или их производные представляют немалый интерес и для применения в других областях, в частности, в качестве спиновых зондов для функциональной томографии живых организмов и изолированных органов, в качестве регуляторов радикальной полимеризации при синтезе виниловых гомо- и блок-сополимеров. Эти обстоятельства вызвали всплеск интереса к химии стерически затруднённых нитроксильных радикалов, однако способы получения этих соединений изучены недостаточно. Поэтому, разработка удобных методов синтеза пространственно-затруднённых нитроксильных радикалов представляется весьма актуальной задачей и будет способствовать развитию смежных областей, таких как биофизика, структурная биология и химия полимеров.

**Степень разработанности:** Реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения являются мощным набором методов для построения различных гетероциклических систем. Возможность использования внутримолекулярной реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения в алкенилнитрозах для получения стерически затруднённых нитроксильных радикалов, содержащих спироциклический фрагмент при альфа атоме углерода нитроксидной группы была продемонстрирована недавно на нескольких примерах. Возможности и ограничения этого метода на сегодняшний день изучены мало.

С другой стороны, реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения азометиновых илидов с активированными алкенами широко используются для построения пирролидинового цикла. В то же время, известно лишь несколько примеров использования этой реакции для получения нитроксильных радикалов,

причём во всех известных случаях нитроксильные радикалы содержали метильную группу или атом водорода во 2-м положении гетероцикла.

**Цели и задачи:** исследование синтетического потенциала реакций 1,3-диполярного циклоприсоединения нитронов и азометиновых илидов в синтезе стерически затрудненных нитроксильных радикалов и разработка методов синтеза устойчивых к восстановлению пространственно затрудненных нитроксильных радикалов.

**Научная новизна:** Впервые изучена возможность построения спироциклических фрагментов при  $\alpha$ -атоме углерода нитроксильного радикала через реакции альдонитронов с несопряжёнными диенами и последующую циклизацию образующегося после раскрытия изоксазолидинового цикла алкенилнитрона и показано, что такая последовательность может быть реализована для 1,4-пентадиена. Впервые был предложен и осуществлен подход к синтезу стерически затрудненных нитроксильных радикалов через 1,3-диполярное циклоприсоединение азометиновых илидов. Впервые предложен альтернативный способ введения этильного фрагмента через введение винильной или этинильной группы с последующим гидрированием кратных углерод-углеродных связей.

**Практическая значимость:** в ходе выполнения работы были предложены удобные масштабируемые методы синтеза 2,2,5,5-тетраэтил замещенных нитроксильных радикалов ряда пирролидина, отличающихся самой высокой на сегодняшний день устойчивостью к восстановлению; получены спироциклические радикалы имидазолинового ряда, которые показали уникальную способность регулировать радикальную полимеризацию метилметакрилата.

**Апробация работы:** Результаты исследования бы ли представлены на российских и международных конференциях, в том числе International Conference "Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles", November 12-16, 2012, Kharkov, Ukraine; VII International Conference on Nitroxide Radicals SPIN-2014, 14-20 September, 2014 Zelenogradsk, Kaliningrad region, Russia; Current Topics in Organic Chemistry – 2015. 21-27 March, Sheregesh, Russia; International Congress on Heterocyclic Chemistry "KOST-2015" – 2015. 18-23 October, Moscow; IV international school for young scientist "Magnetic resonance and magnetic phenomena in chemical and biological physic" – 2016. 4-8 September, Akademgorodok, Novosibirsk, Russia; Book of abstracts, X<sup>th</sup> international workshop on EPR in biology and medicine. – 2016. 2-6 October, Krakow, Poland; The 8<sup>th</sup> conference on nitroxide radical SPIN-2017. – 2017. 10-14 September, Padova, Italy.

**Публикации:** По материалам работы опубликовано 2 статьи в журналах, рекомендованных ВАК и индексируемых базами данных Web of Science и Scopus; 17 тезисов докладов на конференциях.

**Структура и объем работы:** Работа изложена на 157 страницах машинописного текста, содержит 116 схем, 45 рисунков, 18 таблиц. Работа состоит из введения, обзора литературных данных, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, списка использованной литературы и приложения.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во **введении** обосновывается актуальность темы, показаны научная и практическая значимость, выбор объектов и цель исследования.

**Первая глава** является обзором литературным данных о трехкомпонентной домино-реакции, проходящей через промежуточное образование азометиновых илидов, в синтезе 2,5-замещенных пирролидинов.

**Вторая глава** - изложение и обсуждение полученных результатов по использованию 1,3-диполярного циклоприсоединения нитронов в синтезе стерически затрудненных нитроксильных радикалов.

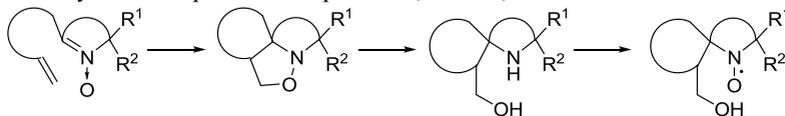
**Третья глава** - изложение и обсуждение полученных результатов по использованию 1,3-диполярного циклоприсоединения азометиновых илидов в синтезе стерически затрудненных нитроксильных радикалов.

**Экспериментальная часть** - В ней представлены данные по использованным материалам, оборудованию, методикам проведения экспериментов, синтеза соединений.

Выходы, данные ЯМР, масс-, и ИК-спектров, температуры плавления и данные элементного анализа вынесены в **приложение**.

### **Синтезы нитроксильных радикалов с объёмными спироциклическими фрагментами через 1,3-диполярное циклоприсоединение нитронов.**

Ранее была предложена оригинальная идея синтеза стерически затрудненных нитроксильных радикалов основанная на внутримолекулярной реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения алкенил нитронов, с последующим раскрытием изоксазолидинового цикла и превращением образующегося аминспирта в соответствующий нитроксильный радикал (Схема 1).



**Схема 1**

Такой подход позволяет создавать спироциклические заместители при  $\alpha$ -атоме углерода нитроксильной группы, которые, как известно, придают нитроксильным радикалам большую устойчивость к восстановлению в сравнении, например, с их тетраметильными аналогами. Другой положительный эффект введения спироциклического фрагмента - существенное увеличение времени спиновой релаксации неспаренного электрона в виду более жесткой структуры ближайшего окружения нитроксильного фрагмента, что важно для измерения расстояний методами PELDOR.

Развивая это направление, мы попытались использовать этот подход в синтезе стерически затрудненных нитроксильных радикалов имидазолинового ряда, которые, как известно, представляют интерес в качестве регуляторов контролируемой радикальной полимеризации.

### **Синтез нитроксильных радикалов ряда имидазолина**

Синтез нитроксильных радикалов **151a-c** и соответствующих алкоксиаминов **152a-c** проводили по схеме ниже (Схема 2).



способностью регулировать полимеризацию чистого метилметакрилата. Установлено, что вклад побочной реакции переноса атома водорода для изучаемых алкоксиаминов не превышает 3%, причём наилучшим является алкоксиамин **7a**. Для полимеризации метилметакрилата и для стирола удаётся достичь степеней конверсии 55 и 70% соответственно с сохранением индекса полидисперсности ниже 1.5 и молекулярной массой 30 и 60 кДа соответственно. Показано, что использование алкоксиамина **7a** позволяет проводить полимеризацию и стирола и метилметакрилата в контролируемом режиме и получать «живые» - способные к реинициации полимеризации - полимеры и блок-сополимеры различного строения на основе этих мономеров. Следует отметить, что соединение **7a** является первым эффективным регулятором полимеризации метакрилатов.

Для получения нитроксильного радикала с шестичленным спироциклическим фрагментом мы попытались вместо 5-бромпентена- его гомолог – 6-бромгексен-1. Однако, нам не удалось получить желаемый циклоаддукт **9**, нагревание нитрона **8** в условиях СВЧ-излучения в толуоле при 170°C не приводит к появлению сигналов в спектре <sup>1</sup>H ЯМР смеси которые могли бы быть отнесены циклоаддукту **9** (Схема 4).

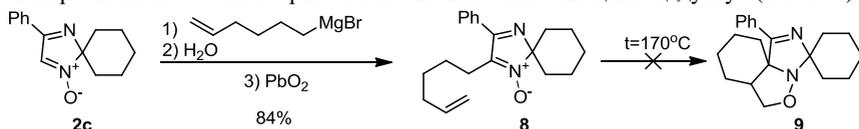


Схема 4

### Построение спироциклических фрагментов с использованием реакций 1,3-диполярного присоединения несопряжённых диенов

Разработанные ранее методы синтеза нитроксильных радикалов из альдонитронов с использованием реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения подразумевают введение алкенильного фрагмента через присоединение реактива Гриньяра. Это накладывает определённые ограничения на структуру нитрона и алкенильного фрагмента, поэтому большинство получаемых радикалов не содержит полярных функциональных групп и отличается высокой липофильностью. Их труднее приспособить к использованию в биофизических исследованиях. Известно, что присоединение терминальных неактивированных алкенов к нитронам приводит к образованию почти исключительно 5-замещённых изоксазолидинов. Таким образом, взаимодействие альдонитронов с диенами может быть использовано в синтезе алкенилнитронов, которые, как было показано ранее, могут использоваться в синтезе спироциклических НР. Ранее было установлено, что спиро-циклогексановый фрагмент у альфа-атома углерода в большей степени стабилизирует нитроксильную группу, препятствуя её восстановлению, чем спиро-циклопентановый, поэтому гесадиен-1,5 представляется удобным реагентом для такого синтеза (Схема 5).

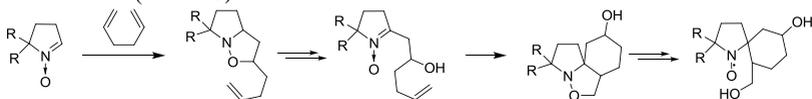
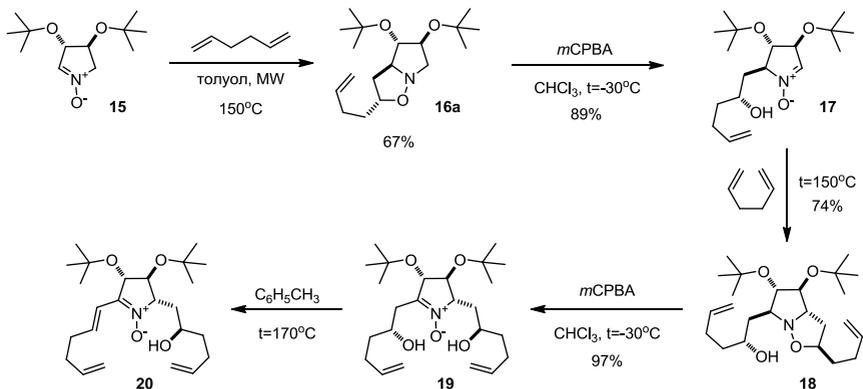
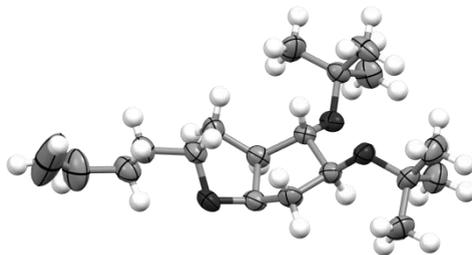


Схема 5





Взаимодействие нитрона **15** с гексадиеном-1,5 в условиях СВЧ-излучения в толуоле при 150°C в течение 25 минут привело к образованию трех изомерных циклоаддуктов в соотношении 6:3:2 по ЯМР  $^1\text{H}$  смеси (Схема 7). Основным изомером **16a** был выделен хроматографически. Для точного установления конфигурации асимметрических центров изоксазолидина **16a** был проведен PCA (Рисунок 1).

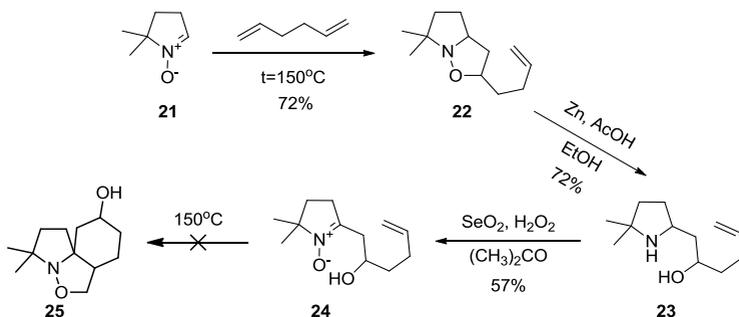


**Рисунок 1**

Необходимый для дальнейших превращений альдонитрон **17** был получен раскрытием изоксазолидинового цикла *meta*-хлорнадбензойной кислотой в сухом хлороформе при пониженной температуре. Стоит отметить, что окисление двойной связи при данных условиях реакции не происходит, а при использовании эквивалентного количества окислителя не происходит образования и гидроксамовой кислоты.

Взаимодействие альдонитрона **17** с гексадиеном-1,5 в условиях СВЧ-излучения в толуоле при 150°C в течение 25 минут приводит к образованию изоксазолидина **18**. Последующая обработка, которого *meta*-хлорнадбензойной кислотой приводит к образованию нитрона **19** с высоким выходом 97%.

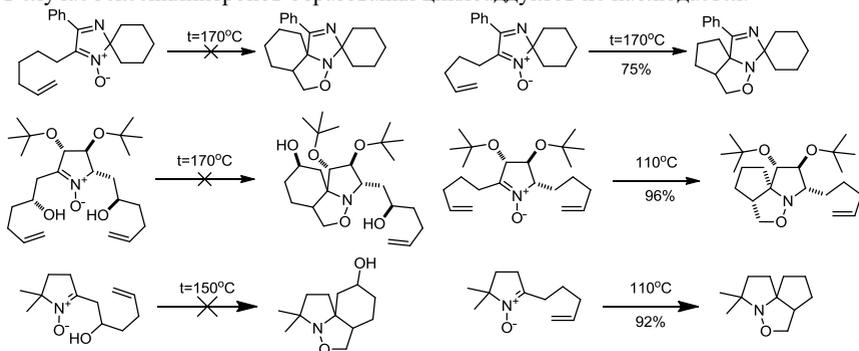
Выдерживание нитрона **19** в условиях СВЧ-излучения в толуоле при 170°C в течение 30 мин приводит к образованию продукта элиминирования OH-группы при C-2' атоме углерода.



**Схема 8**

При нагревании кетонитрона **24**, полученного по схеме 8 из 5,5-диметилпирролин-*N*-оксида **21** и гексадиена-1,5, образования продукта циклоприсоединения **25** так же не наблюдалось.

Можно заметить, что в случае использования пентенилнитронов процесс внутримолекулярного циклоприсоединения проходит с высоким выходом, однако в случае гексенилнитронов образования циклоаддуктов не наблюдается.



**Схема 9**

### Квантово-химические расчеты реакции внутримолекулярного 1,3-диполярного циклоприсоединения алкенилнитронов

Как показано выше,  $\alpha$ -(4-пентенил)нитроны и  $\alpha$ -(4-гексенил)нитроны сильно различаются по способности к внутримолекулярной циклизации по типу 1,3-диполярного циклоприсоединения. Для объяснения этого различия были проведены квантово-химические расчёты. Для этого были выбраны превращения модельных алкенилнитронов **26** и **28**. Все расчеты проводились с использованием программного пакета «Природа 6» в рамках метода Кона–Шема с использованием функционала плотности обменной и корреляционной энергии PBE в базе 3z (PBE/3z).

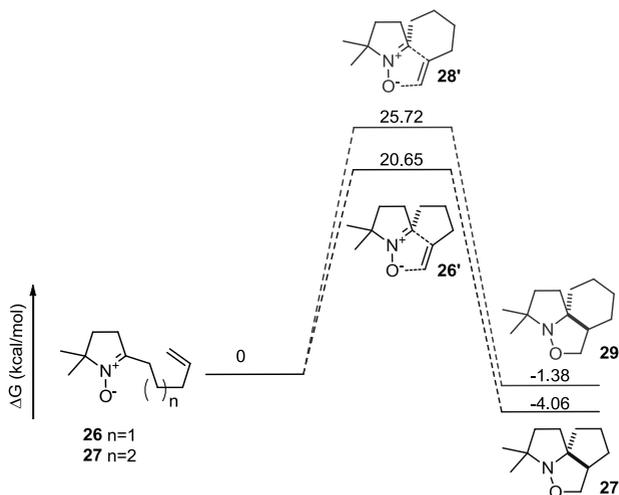
Для этих реакций внутримолекулярного 1,3-диполярного циклоприсоединения нитронов **26** и **28** были найдены переходные состояния **26'** и **28'** (Рисунок 2). Для найденных переходных состояний была выполнена процедура IRC (следование по координате реакции), с дальнейшей оптимизацией стационарных состояний.

Для переходных состояний **26'** и **28'**, а также начальных и конечных состояний **26**, **28** и **27**, **29** были рассчитаны полные энергии, энергии нулевых колебаний и термодинамические поправки при температурах 298.15 К и 443.15 К (Таблица 1).

**Таблица 1.**

	E <sub>total</sub> (Ккал/моль) Полная энергия	E <sub>0</sub> (Ккал/моль) Энергия нулевых колебаний	Термодинамические поправки, Ккал/моль (температура)		ΔG, Ккал/моль (температура)	
			G (298.15)	G (443.15)	ΔG (298.15)	ΔG (443.15)
26	-351404.51	172.74	146.63	127.14	0	0
26'	-351386.50	173.05	149.27	131.54	20.65	22.41
27	-351141.18	175.39	152.23	135.09	-4.06	-1.71
28	-376045.56	189.95	161.82	140.72	0	0
28'	-376024.43	190.75	166.41	147.91	25.72	28.32
29	-376054.41	193.27	169.28	151.23	-1.38	1.67

Из полученных данных следует, что в рассматриваемом интервале температур образование **27** энергетически более выгодно, чем образование **29**, и в среднем разность энергий Гиббса составляет 3 ккал/моль. Энергия переходного состояния **28'** в рассматриваемом интервале температур также выше, чем энергия переходного состояния **26'**, и в среднем разность энергий Гиббса составляет 5 ккал/моль.

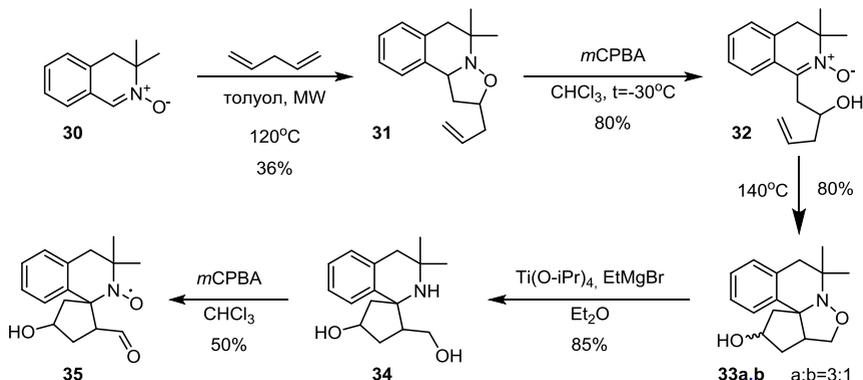


**Рисунок 2**

Однако полученные данные позволяют только качественно судить об энергетике протекания данных реакций в виду того, что расчетный метод (DFT PBE) не обладает термодинамической точностью.

Стоит отметить, что в литературе встречаются примеры внутримолекулярного циклоприсоединения гексенилпирролин-N-оксидов, однако они требуют весьма жестких условий таких как нагревание при 140°C несколько суток, в отличие от пентенилпирролин-N-оксидов для которых требуется нагревание при 110°C в течение нескольких часов. Очевидно что алкенилнитроны, содержащие гидроксильную группу в гексенильном фрагменте, будут сильно осмоляться в условиях реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения, однако можно ожидать что замена гексадиена-1,5 на пентадиен-1,4 улучшит ситуацию.

### Реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения участием пентадиена-1,4

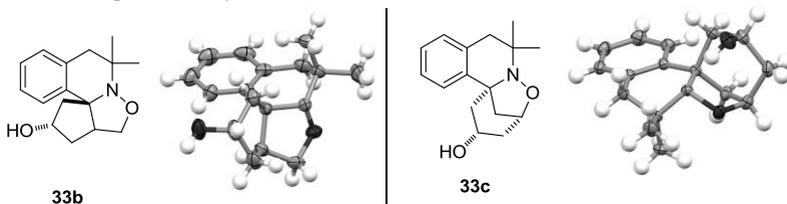


### Схема 10

Взаимодействие нитрона **30** с пентадиеном-1,4 в условиях СВЧ-излучения в толуоле при 120°C в течение 20 минут привело к образованию изоксазолидина **31**. Последующее взаимодействие изоксазолидина **31** с *m*CPBA в хлороформе при -30°C приводит к образованию нитрона **32** с высоким препаративным выходом 80%.

Нагревание нитрона **32** в толуоле при 140°C в течение 20 минут приводит к образованию смеси двух продуктов **33a** и **33b**. Циклоаддукты были выделены хроматографически, препаративный выход составил 60% для **33a** и 20% для **33b**. Для точного установления относительной конфигурации асимметрических центров изоксазолидина **33b** был проведен PCA

Было так же замечено, что изоксазолидин **33a** со временем самопроизвольно изомеризуется в еще один из возможных изомерных изоксазолидинов **33c**, строение которого было установлено с помощью PCA.



Восстановительное раскрытие изоксазолинового цикла в циклоаддукте **33a** с помощью низковалентного титана привело к образованию аминокспирта **34**, последующее окисление которого *m*CPBA приводит к образованию нитроксильного радикала **35** о чем свидетельствует наличие сигнала в спектре ЭПР с триплетной константой 15.8 гаусс.

### Дипольное циклоприсоединение азометиновых илидов

Существуют различные методы генерирования азометиновых илидов, в нашей работе мы получали их *in situ* из  $\alpha$ -аминокислот или их производных и карбонильных соединений. Преимущество этих методов заключается в доступности исходных соединений и простоте процедуры циклоприсоединения.

Обобщенный предлагаемый подход синтеза стерически затрудненных нитроксильных радикалов в перспективе позволяет получать радикалы минимум в 2 стадии при использовании  $\alpha,\alpha$ -дизамещенных аминокислот (Схема 11).

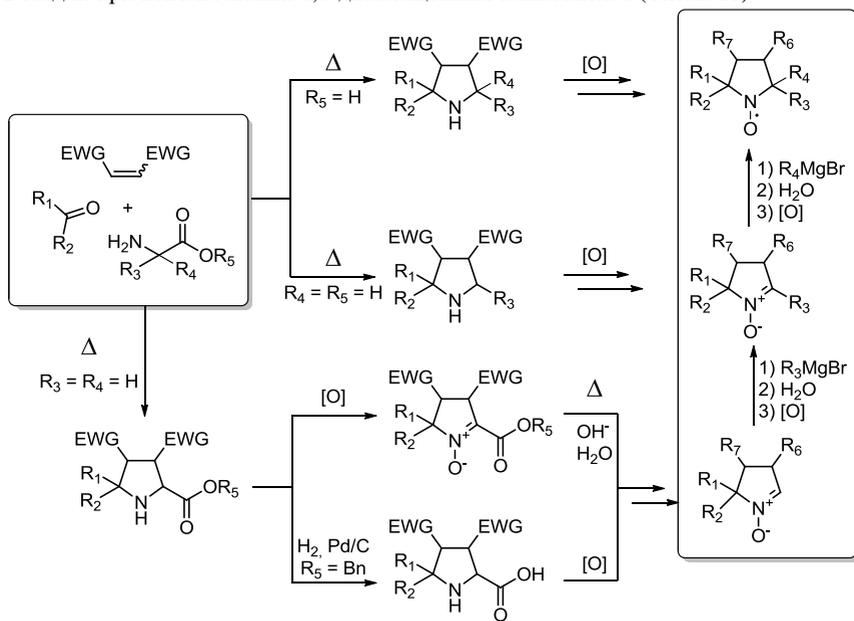


Схема 11

### Синтезы с использованием дизамещенных $\alpha$ -аминокислот

Наиболее интересным вариантом представлялся подход в котором бы пирролидиновый цикл конструировался уже сразу с четырьмя заместителями в положениях 2 и 5 гетероцикла. Для это по литературной методике была получена аминокислота **36**. Однако длительное нагревание с обратным холодильником аминокислоты **36** в смеси ДМФА с толуолом в присутствии диметилфумарата и десяти эквивалентов диэтилкетона, не привело к образованию искомого

пирролидина **38**. Нагревание аминокислот **36** и **37** с циклогексаноном и диметилфумаратом так же не привело к образованию пирролидинов (Схема 12).

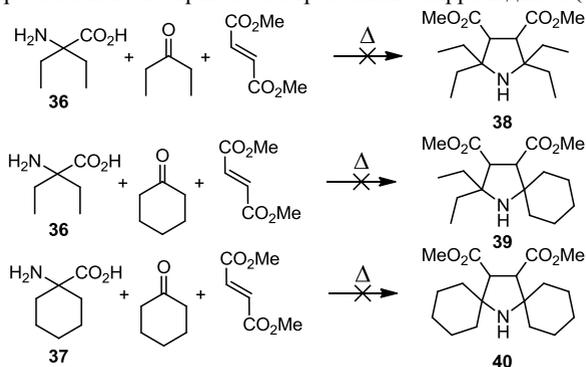


Схема 12

Однако, в то же время, известно, что 2-аминоизомасляная кислота вступает в такую реакцию с кетонами и фуллереном с образованием 2,2,5,5-тетразамещенного пирролидина.

По-видимому, существует ограничение на объем вводимых заместителей, и одновременное введение четырёх заместителей размером больше, чем метил, невозможно. Для проверки этого предположения в качестве карбонильного соединения в реакцию ввели циклопентанон, стерические требования циклопентанового кольца в котором даже меньше, чем для метильных групп в ацетоне.

Длительное нагревание с обратным холодильником аминокислоты **36** в смеси ДМФА с толуолом в присутствии диметилфумарата и десяти эквивалентов циклопентанона приводит к сильному осмолению реакционной смеси, однако из реакционной смеси удалось выделить и охарактеризовать пирролидины **41a** и **41b** с выходами менее 10%. Образование амина **41b** можно объяснить конденсацией циклопентанона самим с собой в условиях протекания реакции.

Замена толуола на более легкокипящий бензол не привела к уменьшению степени осмоления реакционной смеси, но изменила состав продуктов. Из реакционной было выделено соединение **41c** с выходом 60%, строение которого доказано с помощью РСА.

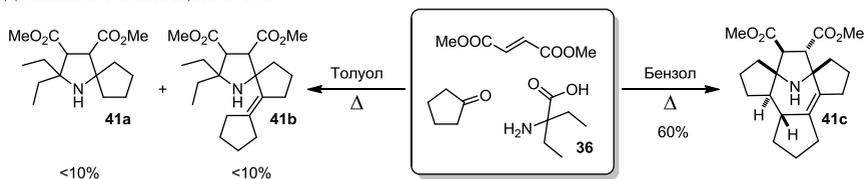
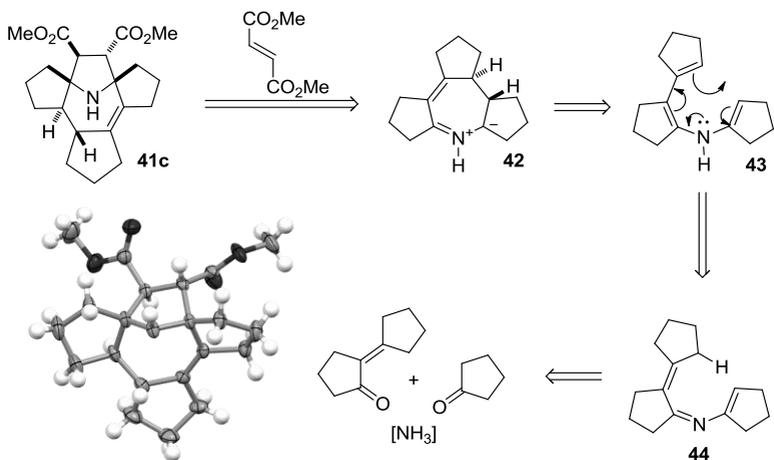


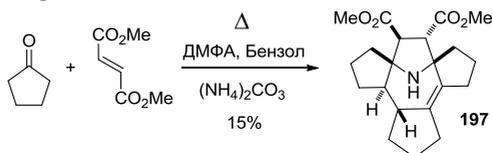
Схема 13

Возможный механизм образования соединения **41c** представлен ниже в виде ретросинтетической схемы.



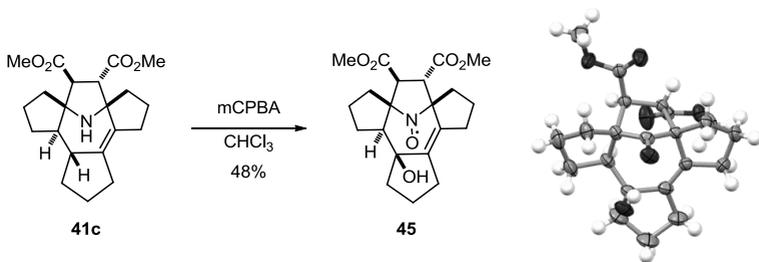
Предположительно, образование азометинового илида **42** происходит из имина **44** через 1,5-прототропный сдвиг с последующей электроциклизацией енамина **43**. Образование имина **44** по всей видимости происходит из кетон в присутствии доноров аммиака. Представленная схема не подразумевает участия в реакции аминокислоты **36** иначе, как в качестве донора аммиака. Механизм образования аммиака из аминокислоты неясен и, возможно, включает элиминирование.

Действительно, нагревание смеси циклопентанона, диметилфумарата, карбоната аммония в бензоле приводит к образованию амина **41c** (Схема 14), который был выделен из реакционной массы с выходом 15%.



**Схема 14**

Окисление амина **41c** мета-хлорнадбензойной кислотой приводит к образованию нитроксильного радикала **45** в выходе 48% строение которого было доказано рентгеноструктурным анализом (Схема 15).



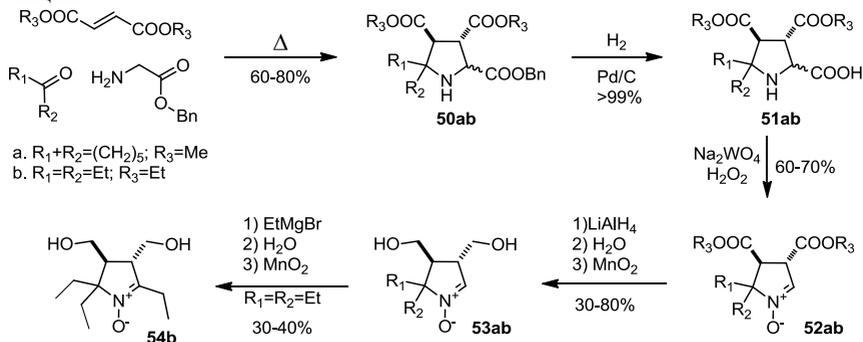
**Схема 15**

### Получение производных 1-пирролин-1-оксида

Рассмотренные ниже реакции относятся к синтезу пирролидинов, содержащих менее 4 заместителей в положениях 2 и 5. Для получения нитрокислых радикалов из них требуется дополнительное введение заместителей, которое может быть выполнено посредством превращения пирролидинов в нитроны с последующим взаимодействием с металлоорганическими соединениями.

### Синтезы с использованием эфиров глицина

Для получения альдо- и кетонитронов была предложена схема 16 с использованием эфиров фумаровой кислоты, кетонов и бензильного эфира глицина.



**Схема 16**

Выбор именно бензильного эфира обусловлен возможностью селективного расщепления одной из трех сложноэфирных групп в производных пролина **50a,b** с образованием свободных аминокислот **51a,b**. Дальнейшее окисление которых по amino группе приводит к декарбокислению с образованием альдонитронов **52a,b**.

Последовательное восстановление сложноэфирных групп алюмогидридом и окисление гидросиламинов обратно в нитроны приводит к альдонитронам **53a,b** с гидроксиметильными группами в 3 и 4 положении гетероцикла.

На примере альдонитрона **53b** был получен кетонитрон **54b** с тремя этильными группами во 2 и 5 положениях гетероцикла посредством взаимодействия с этилмагнийбромидом.

Гораздо более высоких выходов кетонитронов удалось добиться в случае использования монозамещенных  $\alpha$ -аминокислот, о чем будет рассказано далее.

### Синтезы с использованием монозамещенных $\alpha$ -аминокислот

Использование монозамещенных аминокислот позволяет не только уменьшить количество стадий и увеличить суммарный выход целевых кетонитронов, но и, как оказалось, позволяет вводить довольно объемные заместители, такие как изопропил, чего в случае использования эфиров глицина не наблюдалось.

Кетонитроны **54a-c** с объемными заместителями в положениях 2 и 5 гетероцикла были синтезированы по схеме ниже (Схема 17).

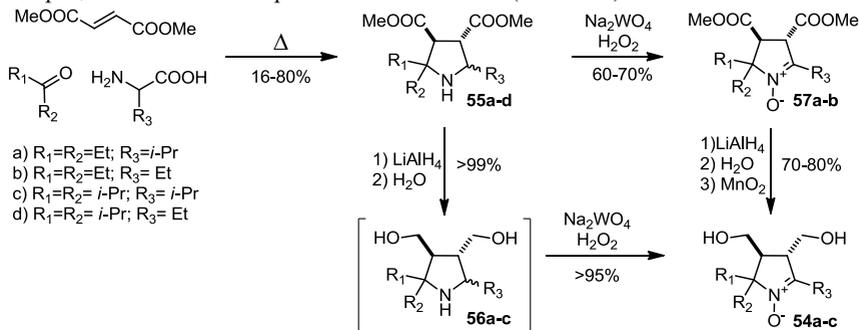


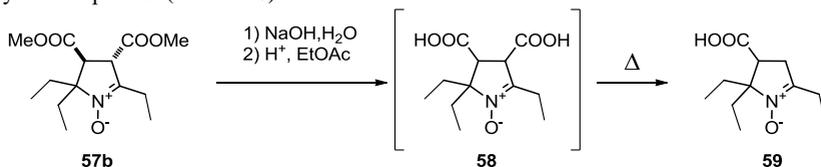
Схема 17

На первой стадии выполнялась трехкомпонентная домино реакция с участием соответствующих аминокислот,  $\alpha$ -аминомасляной кислоты и рацемического валина, кетонов и диметилфумарата. Во всех случаях реакции проводили в одинаковых условиях, а именно, кипячением с насадкой Дина-Старка в смеси ДМФА - толуол с использованием 10 эквивалентов соответствующего кетона, и в каждом случае образовывалась изомеров в соотношениях близких к 1:1.

Восстановление смеси изомерных пирролидинов **55a-c** алюмогидридом лития, с последующим окислением перекисью водорода в присутствии вольфрамата натрия приводит к образованию нитронов исключительно в виде диастереомеров **54a-c**, что так же подтверждает то, что изомерные амины **55a-c** различаются только относительной конфигурацией асимметрического центра в 5 положении гетероцикла, который в ходе окисления исчезает, меняя свою гибридизацию с  $sp^3$  на  $sp^2$ .

Богатые синтетические возможности предоставляют нитроны со сложноэфирными группами в 3 и 4 положениях, образующиеся при непосредственном окислении смеси изомерных пирролидинов **55a,b** без предварительного восстановления сложноэфирных групп. Как можно заметить, эти соединения являются аналогами  $\beta$ -кетозэфиров, и следовательно, можно ожидать от них аналогичных свойств и превращений, а именно, способности вступать в реакции алкилирования и декарбоксилирования.

Склонность дикислоты **58** к декарбоксилированию уже при комнатной температуре делает невозможным выделение ее в свободном виде для характеристики. Поэтому, дикислоту подвергали декарбоксилированию путем нагревания раствора в этилацетате сразу после экстракции. В результате был получен нитрон **59** (Схема 18).



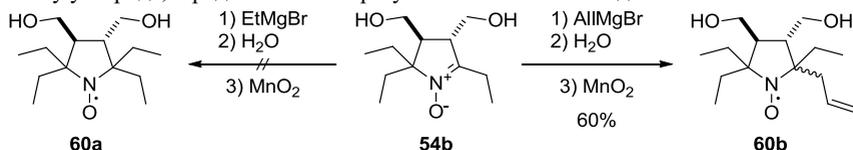
**Схема 18**

Таким образом, используя реакцию эфиров глицина и монозамещённых  $\alpha$ -аминокислот, нам удалось получить серию 2,2,5-тризамещённых 1-пирролин-1-оксидов. В следующем разделе будет показано, как эти соединения могут быть превращены в нитрокислые радикалы.

### Взаимодействие нитронов с металлорганическими соединениями

Известным методом синтеза нитрокислых радикалов является последовательное введение заместителей посредством взаимодействия нитронов с реактивами Гриньяра. Такой подход не всегда дает удовлетворительные выходы стерически затрудненных нитрокислых радикалов. Взаимодействие нитрона **54b** с этилмагнийбромидом не приводит к образованию нитрокислого радикала **60a**.

В отличие от этого аллилмагнийхлорид легко присоединяется по нитронному атому углерода, и радикал **225b** образуется с высоким выходом.



Нам не удалось найти в литературе убедительных объяснений наблюдаемым различиям. Можно предполагать, что процесс присоединения реактивов Гриньяра к нитронам может зависеть как от жесткости реактива Гриньяра, если рассматривать в приближении теории ЖМКО, так и от способности металлирования им нитрона по метиленовому или метиновому фрагменту при нитронной группе, которое может блокировать или существенно замедлить присоединение реактивов Гриньяра. Очевидно, что жесткости реактивов Гриньяра и способности к металлированию зависят от основности магнийорганических соединений или кислотности сопряженных им углеводов.

В таблице 2 приведены значения кислотности углеводов по MSAD. Как можно видеть, кислотность пропилена на 6 порядков больше, нежели кислотность этана, и близка по к кислотности этилена и толуола (Таблица 2). Т.е., если высказанное выше предположение верно, следует ожидать сравнимых выходов нитрокислых радикалов в реакции, например, с винилмагнийхлоридом, как и в случае использования аллилмагнийхлорида.

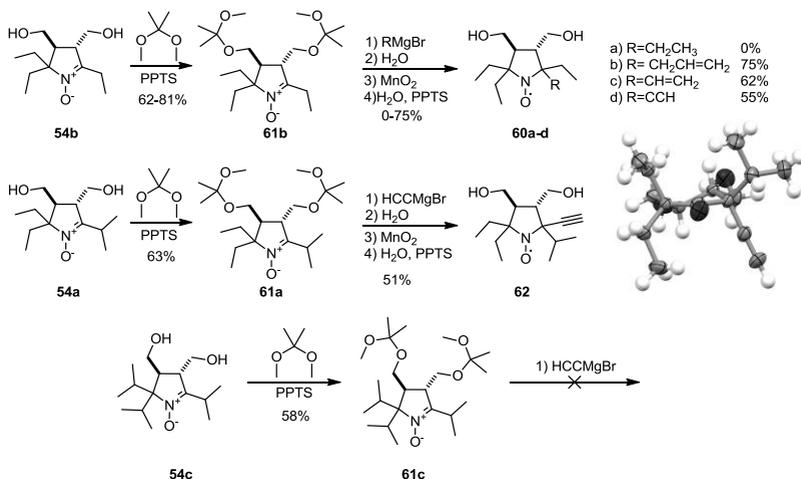
Таблица 2

	Углеводороды	pKa
1	Me <sub>2</sub> CH–H	44
2	Et–H	42
3	Me–H	40
4	Ph–H	37
5	CH <sub>2</sub> =CH–H	36.5
6	CH <sub>2</sub> =CHCH <sub>2</sub> –H	35.5
7	Bn–H	35
8	HC≡C–H	25

Для ацетилена разница в кислотности с этаном уже достигает более 16 порядков, однако взаимодействие нитрона **54b** с этинилмагний бромидом приводит к образованию нерастворимого осадка соответствующего алкоголята магния, на чем процесс и останавливается.

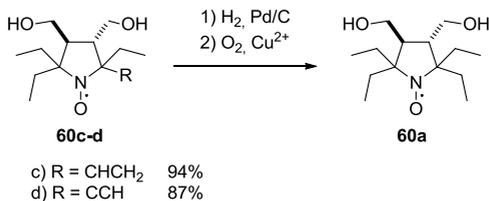
Введение этинильной группы становится возможным, если защитить гидроксигруппы. Для этого нитрон **54b** обрабатывали диметоксипропаном в присутствии тозилата пиридиния. Полученный нитрон **61b** охотно реагирует с металлоорганическими соединениями и после обработки реакционной массы, окисления и снятия защитных групп были получены нитроксильные радикалы **60a-d**.

Нитроны **54a,c**, содержащие в своем составе изопропильные фрагменты, так же обрабатывали диметоксипропаном в присутствии тозилата пиридиния. Полученные соединения **61a,c** вводили в реакцию с этинилмагний бромидом. Взаимодействие нитрона **61a** с этинилмагний бромидом с последующим разложением реакционной массы водой, окислением и снятием защитных групп привело к получению нитроксильного радикала **62** с выходом 51%, в то время как нитрон **61c** с этинилмагний бромидом не реагирует и был количественно выделен из реакционной массы. (Схема 19)



**Схема 19**

Требуемый тетраэтильный нитроксильный радикал **60a** был получен гидрированием винильной и этинильной группы в нитроксильных радикалах **60c,d**, с последующим окислением гидроксиламина (Схема 20).



**Схема 20**

Еще одним преимуществом использования этилнлмагнийбромида оказалось возможность его использования на фоне карбоксильной группы. Так при взаимодействии нитрона **59** с 4 - кратным избытком этилнлмагний бромида, после гашения реакционной массы водой и последующего окисления был получен нитроксильный радикал **63** с выходом 62%. Гидрирование этинильной группы радикала **63** с последующим окислением образующегося гидроксиламина, приводит к получению уже известного тетраэтилзамещенного аналога 3-карбоксихпроксила **64** (Схема 21), для которого была показана исключительная устойчивость в живых системах превосходя по устойчивости даже тритильные радикалы. Суммарный выход радикала **64** по опубликованной в литературе методике не превышает 5 % за 6 стадий исходя из 1,2,2,5,5-пентаметилпиперидин-4-она и тетрагидро-4*H*-тиапиран-4-она (оба являются дорогими реактивами), в то время как разработанный нами метод позволяет его получать за 6 стадий из доступных исходных соединений с выходом не менее 16 %.

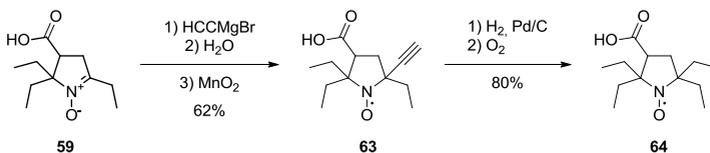


Схема 21

### Свойства полученных нитроксильных радикалов

Для полученных нитроксильных радикалов были измерены константы скорости восстановления аскорбатом (Таблица 3).

Таблица 3

		Константа скорости восстановления М·сек <sup>-1</sup>	ЭПР (Гаусс)
60a	R=Этил	$0.33 \times 10^{-3}$	(Вода) $A_N = 15.27; 2 \times A_H = 2.25$
60b	R=Аллил	$0.75 \times 10^{-3}$	(Вода) $A_N = 14.8; 2 \times A_H = 2.4$
60c	R=Винил	$1.8 \times 10^{-3}$	(Вода) $A_N = 15.32; A_H = 2.57$
60d	R=Этинил	$432 \times 10^{-3}$	(Вода) $A_N = 14.88; A_H = 2.14$

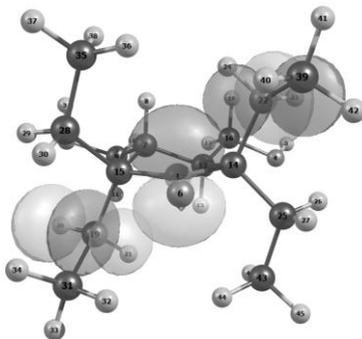
Следует отметить, что полученные величины констант скорости восстановления радикалов **60a** и **60b** существенно ниже, чем для ранее описанного радикала **64** ( $0.001 \text{ М}^{-1}\text{с}^{-1}$  по одним источникам или  $0.002 \text{ М}^{-1}\text{с}^{-1}$  по другим). Таким образом, полученные нами радикалы **60a** и **60b** на сегодняшний день являются самыми устойчивыми к восстановлению.

В спектрах ЭПР полученных нитроксильных радикалов **60a-d** наблюдаются дополнительные константы расщепления на ядрах атомов водорода (Таблица 3). Ранее подобную особенность наблюдали для нитроксильных радикалов имидазолидинового ряда: было показано, что в каждой паре геминальных этильных групп на одном из метиленовых протонов возникает повышенная спиновая плотность, что приводит к появлению дублетного расщепления в спектре ЭПР.

Для объяснения причин возникновения повышенной спиновой плотности на атомах водорода этильных групп был выполнен квантово-химический расчет в программном пакете «Gaussian 9» в рамках метода Кона–Шема с использованием функционала плотности обменной и корреляционной энергии B3LYP в базе 6-31+G(d,p).

Наиболее удобным и наглядным способом интерпретации волновой функции является метод анализа натуральных орбиталей связей (NBO), в котором происходит разложение глобальных молекулярных Хартри–Фоковских или Кон–Шэмовских волновых функций на волновые функции локализованных  $\sigma$ - и  $\pi$ -связей которые на наш взгляд являются более привычными и понятными для химиков органиков.

Анализ натуральных орбиталей показал ошутимое перекрывание орбитали на атоме азота на которой находится неспаренный электрон и разрыхляющих орбиталей связей СН этильных фрагментов (Рисунок 3).



**Рисунок 3**

Такое перекрывание и соответственно перенос электронной плотности вполне может являться объяснением повышенной спиновой плотности на атоме водорода этильной группы и ее зависимость от геометрии молекулы.

## Выводы

1. На ряде примеров продемонстрирована возможность селективного окислительного раскрытия изоксазолидинового цикла *мета*-хлорнадбензойной кислотой с сохранением терминального этиленового фрагмента. Показано, что это превращение позволяет повысить выход соответствующих спироциклических нитроксильных радикалов из алкенилнитронов и упростить синтез.

2. Изучена возможность построения спироциклического фрагмента при  $\alpha$ -атоме углерода нитроксильной группы через реакцию 1,3-диполярного циклоприсоединения альдонитронов с несопряжёнными диенами с последующим раскрытием изоксазолинового цикла в алкенилнитрон и циклизацию по типу внутримолекулярного 1,3-диполярного циклоприсоединения. Показано, что эта реакционная последовательность может быть успешно реализована для 1,4-пентадиена, но невозможна для 1,5-гексадиена.

3. Установлено, что аллилмагниихлорид, винилмагниихлорид и этилмагниибромид способны присоединяться к 2,5,5-триалкил-1-пирролин-1-оксидам, что позволяет получать соответствующие нитроксильные радикалы, а этилмагниибромид не склонен присоединяться к таким нитронам. Предложен способ введения этильной группы через присоединение винил- или этилмагниибромида с последующим гидрированием кратных углерод-углеродных связей.

4. Предложена эффективная синтетическая последовательность, включающая трёхкомпонентный домино-процесс с участием производных  $\alpha$ -аминокислот, кетонов и активированных олефинов с последующим превращением в нитрон и присоединением металлорганических соединений, позволяющая с хорошими выходами получать пространственно-затруднённые нитроксильные радикалы пирролидинового ряда.

**Основное содержание диссертации изложено в следующих публикациях:**

1. Edeleva M.V., Parkhomenko D.A. Morozov D.A., **Dobrynin S.A.**, Trofimov D.G., Kanagatov B., Kirilyuk I.A., Bagryanskaya E.G. // J. Polym. Sci. A Polym. Chem. – 2014. – V. 52. – P. 929 - 943.
2. **Dobrynin S.A.**, Glazachev Y. I., Gatilov Y. V., Chernyak E. I., Salkikov G.E., Kirilyuk I. A // J. Org. Chem. – 2018. – V. 83. – P. 5392 - 5397

**Результаты диссертации доложены на международных и отечественных конференциях:**

1. Dobrynin S.A., Morozov D.A., Kirilyuk I.A. 1,3-Dipolar cycloaddition reaction in nitroxide synthesis: preparation of nitroxides with a spiro-cyclopentane moiety at  $\alpha$ -C from dienes and aldonitrones // VII International Conference on Nitroxide Radicals SPIN-2014, 14-20 September, 2014 Zelenogradsk, Kaliningrad region, Russia, P 68
2. Dobrynin S.A., Morozov D.A., Kirilyuk I.A. 1,3-Dipolar Cycloaddition Reaction of Azomethine Ylides in 1-Pyrroline 1-oxides Synthesis // Book of abstract, International Congress on Heterocyclic Chemistry "KOST-2015" – 2015. 18-23 October, Moscow, Russia, P 201.
3. Dobrynin S.A., Kirilyuk I.A. Advanced synthesis of sterically shielded pyrrolidine nitroxides via 1,3-dipolar cycloaddition of azomethine ylides // Book of abstracts, IV international school for young scientist "Magnetic resonance and magnetic phenomena in chemical and biological physic" – 2016. 4-8 September, Akademgorodok, Novosibirsk, Russia, P 51.
4. Dobrynin S.A., Gatilov Yu.V., Glazachev Yu.I., Kirilyuk I.A. New simple route to sterically shielded pyrrolidine nitroxides via three component domino reaction // Book of abstracts, The 8<sup>th</sup> conference on nitroxide radical SPIN-2017. – 2017. 10-14 September, Padova, Italy, P 40

Формат бумаги 60x84 1/16. Объем 1 печ. л.

Тираж 100 экз.

Отпечатано на ротапринте Новосибирского института  
Органической химии им. Н.Н.Ворозцова СО РАН  
630090, Новосибирск, пр. Акад. Лаврентьева, 9