

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
НАУКИ

НОВОСИБИРСКИЙ ИНСТИТУТ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ им. Н.Н.
ВОРОЖЦОВА

СИБИРСКОЕ ОТДЕЛЕНИЕ РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК

На правах рукописи



ТАРАТАЙКО Андрей Игоревич

СИНТЕЗ АЛЬДОНИТРОНОВ И НИТРОКСИЛЬНЫХ РАДИКАЛОВ С
ФЛУОРЕСЦЕНТНЫМИ ЗАМЕСТИТЕЛЯМИ В СОСТАВЕ МОЛЕКУЛЫ

02.00.03 – Органическая химия

Диссертация

на соискание ученой степени кандидата химических наук

Научный руководитель:

доктор химических наук, профессор

Резников Владимир Анатольевич

Новосибирск

2016

ОГЛАВЛЕНИЕ

ОГЛАВЛЕНИЕ	2
СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ	4
Глава 1. Методы синтеза профлуоресцентных нитроксильных радикалов (обзор литературных данных).....	9
1.1. Общие методы построения циклов, содержащих радикальный фрагмент ...	9
1.2. Профлуоресцентные радикалы производные пиперидина.....	11
1.3. Профлуоресцентные радикалы производные пирролидина	21
1.4. Профлуоресцентные изоиндолиновые радикалы.....	27
1.5. Профлуоресцентные радикалы производные имидазола	34
1.5.1. Производные 2-имидазолина (нитронилнитроксильные и иминонитроксильные радикалы)	34
1.5.2. Производные 3-имидазолина и имидазолидина.....	37
1.6. Заключение	39
Глава 2. Синтез нитронов ряда пирролина и нитроксильных радикалов ряда пирролидина и имидазолидина, содержащих флуоресцентный заместитель (обсуждение результатов)	40
2.1. Методы синтеза нитронов ряда пирролина	40
2.2. Конденсация нитропроизводного, содержащего флуоресцентный фрагмент, с акролеином.....	41
2.3. Модификация сложноэфирной группы в составе ЕМРО	48
2.4. Взаимодействие нитронов с реактивами Гриньяра, содержащими флуоресцентный фрагмент	50
2.5. Конденсация нитронов с альдегидами, содержащими флуоресцентный фрагмент	52
2.6. Синтез нитроксильных радикалов ряда пирролидина, содержащих флуоресцентный заместитель	57

2.6.1. Использование реакция присоединения металлоорганических соединений к гетероциклическим нитронам	57
2.6.2. Кислотно-катализируемые реакции ароматического электрофильного замещения с нитронами	62
2.7. Синтез нитроксильных радикалов ряда имидазолидина, содержащих флуоресцентный заместитель	65
2.8. Профлуоресцентные радикалы – парамагнитные лиганды.....	72
Глава 3. Экспериментальная часть	75
3.1. Конденсация нитропроизводного, содержащего флуоресцентный фрагмент, с акролеином.....	75
3.2. Модификация сложноэфирной группы в составе ЕМРО	81
3.3. Взаимодействие нитронов с реактивами Гриньяра, содержащими флуоресцентный фрагмент	83
3.4. Конденсация нитронов с альдегидами, содержащими флуоресцентный фрагмент	85
3.5. Синтез нитроксильных радикалов ряда пирролидина, содержащих флуоресцентный заместитель	94
3.5.1. Использование реакция присоединения металлоорганических соединений к гетероциклическим нитронам	94
3.5.2. Кислотно-катализируемые реакции ароматического электрофильного замещения с нитронами.....	99
3.6. Синтез нитроксильных радикалов ряда имидазолидина, содержащих флуоресцентный заместитель	103
3.7. Профлуоресцентные радикалы – парамагнитные лиганды.....	105
3.8. Спектры флуоресценции нитронов в хлороформе.....	106
3.9. Данные рентгеноструктурного анализа.....	107
Выводы.....	111
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	113

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ

ЭПР – электронный парамагнитный резонанс

TEMPOH – 2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-оксил-4-он

TEMPO – 2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-оксил

амино-TEMPO (NH₂-TEMPO) – 4-амино-2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-оксил

TEMPOH – 4-гидрокси-2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-оксил

DCC – дициклогексилкарбодиимид

DMAP – 4-диметиламинопиридин

DMFA – диметилформаид

m-CPBA – *мета*-хлорнадбензойная кислота

DMCO – диметилсульфоксид

CDI – карбодиимидазол

DBU – диазабициклоундецен

DDQ – 2,3-дихлоро-5,6-дициано-1,4-бензохинон

phen – 1,10 – фенантролин

TFA – трифторуксусная кислота

DME – диметоксиэтан

LDA – литийдиизопропиламид

Py – пиридин

Bu – *n*-бутил

Hex – *n*-гексил

HOBT – гидроксibenзотриазол

TBAF – тетрабутиламмонийфтоирд

TBDMS – *трет*-бутилдиметилсилил

Asc – аскорбат

9-BBN – 9-борбицикло[3.3.1]нонан

DMPO (DMPO) – 5,5-диметил-3,4-дигидро-2*H*-пиррол-1-оксид

EMPO – 2-этоксикарбонил-2-метил-3,4-дигидро-2*H*-пиррол-1-оксид

ВВОТ – 2,5 – бис(5-*трет*-бутилбензоксазол-2-ил)тиофен

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы. Физические методы анализа начали активно использоваться в биофизике и в биомедицине в 80-х годах XX века. Одними из основных объектов исследования в этой области являются изучение окислительно-восстановительных процессов в живых организмах и реакций с участием радикальных интермедиатов. Для успешного развития данной области науки требовалось и требуется создание новых соединений, отвечающих ряду требований, таких как высокая чувствительность, доступность, а также специфических особенностей строения, диктуемых конкретной задачей. Очень часто в качестве подобных инструментов используются альдонитроны^{1,2} и нитроксильные радикалы^{3,4}. Суть применения альдонитронов заключается в превращении нитронной группы в нитроксильную группу в результате их взаимодействия с активными радикалами (метод спиновых ловушек). Нитроксильные радикалы, напротив, способны превращается в диамагнитные соединения в результате биовосстановления или реакции рекомбинации с активными радикалами. Оба этих превращения приводят к изменению спектра ЭПР: увеличению интенсивности (появлению) в случае использования нитронов и, наоборот, уменьшению интенсивности в случае применения нитроксильных радикалов. Таким образом, по данному изменению можно определять концентрацию восстановителя или радикала, с которым произошла реакция, а в случае спиновых ловушек, зачастую, и природу активного радикала. Однако использование спектроскопии ЭПР имеет ряд ограничений, так чувствительность данного метода составляет 10^{-7} М,⁵ что не всегда достаточно для работы с биологическими объектами. Кроме того требуется наличие довольно сложной и дорогостоящей техники. Одним из способов улучшения данного метода является использование соединений, содержащих в своей структуре флуоресцентный фрагмент. Применение подобного рода соединений основано на явлении внутримолекулярного тушения флуоресценции нитроксильным фрагментом⁶. При использовании альдонитрона, содержащего флуоресцентный заместитель, в качестве спиновой

ловушки, данное соединение будет превращаться в нитроксильный радикал, что будет сопровождаться падением интенсивности флуоресценции и увеличением интенсивности сигнала в спектре ЭПР. При использовании профлуоресцентного радикала – молекулы, в состав которой входит флуорофорный фрагмент и нитроксильная группа, в качестве сенсора на восстановители или активные радикалы будет наблюдаться обратная ситуация: данное соединение будет превращаться в диамагнитный аналог, что будет сопровождаться ростом квантового выхода флуоресценции и уменьшением интенсивности сигнала в спектре ЭПР. Таким образом, с помощью метода флуориметрии^{7,8} можно также определять концентрацию активного радикала или восстановителя. По сравнению с ЭПР спектроскопией флуориметрия обладает значительно более высокой чувствительностью (до 10^{-12} М) и для проведения эксперимента требуется более простое и дешевое оборудование. Первые работы⁹, посвященные синтезу и изучению профлуоресцентных нитроксильных радикалов, появились в конце 80-х годов прошлого столетия, и с тех пор от года к году количество статей по данной тематике неуклонно растет. Что касается флуоресцентных нитронов, то идея их использования была предложена совсем недавно¹⁰, и количество публикаций по данной теме пока мало¹¹.

Таким образом, создание новых сенсоров на основе профлуоресцентных радикалов и нитронов, обладающих флуоресценцией, для биофизических исследований является актуальной задачей.

Цель работы. Разработка методов синтеза спиновых ловушек на основе 3,4-дигидро-2*H*-пиррол-1-оксида, содержащих флуоресцентный заместитель, а также профлуоресцентных нитроксильных радикалов ряда пирролидина и имидазолидина.

Научная новизна и практическая значимость. В ходе работы изучен ряд возможных подходов к синтезу флуоресцентных альдонитронов ряда 3,4-дигидро-2*H*-пиррол-1-оксида. Показана возможность введения флуорофорного заместителя путем модификации входящей в состав молекулы 2-

этоксикарбонил-2-метилпирролин-1-оксида (EMPO) сложноэфирной группы. В качестве альтернативного метода синтеза флуоресцентных альдонитронов был успешно применен подход, основанный на взаимодействии гетероциклических нитронов с металлоорганическими соединениями, содержащими в своем составе флуоресцентный фрагмент. Ряд новых флуоресцентных альдонитронов был синтезирован с использованием последовательности реакций конденсации кетонитронов с флуоресцентными альдегидами и взаимодействия с металлоорганическими реагентами.

Для получения профлуоресцентных радикалов ряда пирролидина было реализовано два синтетических подхода, первый из которых заключается во взаимодействии флуоресцентных нитронов с металлоорганическими соединениями с последующей функционализацией синтезированных радикалов. Второй подход основан на введение в состав молекулы нитрона флуорофора кислотно-катализируемой реакцией нитронов с донорными ароматическими субстратами по типу реакции Фриделя-Крафтса.

Взаимодействием парамагнитных имидазолиниевых солей с салициловым альдегидом или с 2-гидроксинафтаальдегидом-1 синтезирован ряд радикалов производных имидазолидина, содержащих фотохромный спиропирановый заместитель и изучены некоторые их физико-химические свойства.

Показано, что при образовании хелатных комплексов профлуоресцентного радикала с ионами переходных металлов не происходит значимых изменений в квантовом выходе флуоресценции в отличие от того, как это отмечалось ранее в литературе.

Апробация работы. По теме диссертационной работы опубликовано две статьи в рецензируемых научных журналах. Результаты диссертационного исследования были представлены на следующих международных и российских конференциях: VII International Conference on Nitroxide Radicals (SPIN-2014), Zelenogradsk, Kaliningrad region, Russia, 14–20 September, 2014, Всероссийская молодёжная научная конференция «Актуальные проблемы органической химии» 9–14 июля 2012, Новосибирск, XIX Молодежной конференции

студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов», 9–13 апреля 2012, Москва.

Структура и объем диссертации. Работа изложена на 125 страницах машинописного текста, содержит 78 схем, 11 рисунков и 2 таблицы. Диссертационная работа состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, списка цитируемой литературы (114 источников) и списка используемых сокращений.

Личный вклад соискателя состоит в планировании исследования, проведении химических экспериментов, обсуждении и интерпретации их результатов; обсуждении и интерпретации спектральных данных; подготовке и написании публикаций.

Благодарности. Автор выражает благодарность к.х.н. Чуканову Н.В. за ценные советы при выполнении работы, к.х.н. Матвеевой А.Г. (ИХКиГ СО РАН) и к.х.н. Комарову Д.А. за выполнение физико-химических экспериментов с полученными соединениями, к.х.н. Бурдукову А.Б. (ИНХ СО РАН) за синтез комплексных соединений, к.х.н. Рыбаловой Т.В. и д.х.н. Гатилову Ю.В. за проведение рентгеноструктурного анализа и расшифровку полученных результатов. Также автор благодарит сотрудников лаборатории физических методов анализа НИОХ СО РАН за регистрацию ЯМР, ИК, ЭПР и масс-спектров, сотрудников лаборатории микроанализа за выполнение элементного анализа и определение температуры плавления полученных соединений. Соискатель крайне признателен коллективу лаборатории азотистых соединений за помощь и поддержку, оказанную при выполнении данной работы.

Особую благодарность автор выражает своему научному руководителю д.х.н., профессору Резникову Владимиру Анатольевичу за бесценный опыт, полученный под его руководством, терпение, поддержку и неоценимую помощь, проявленные при выполнении работы и подготовке рукописи.

Глава 1. Методы синтеза профлуоресцентных нитроксильных радикалов (обзор литературных данных).

1.1. Общие методы построения циклов, содержащих радикальный фрагмент

Поскольку способы введения флуоресцентного фрагмента в молекулу радикала зависят от стратегии сборки гетероцикла, содержащего радикальный фрагмент, то сначала необходимо кратко обозначить основные способы синтеза гетероциклических радикалов.

Так, основным методом получения нитроксильных радикалов ряда пиперидина является окисление триацетонамина в TEMPON с последующей модификацией положения 4 в гетероцикле (Схема 1).

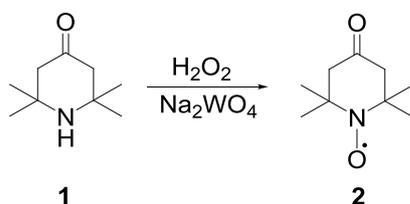


Схема 1

Впервые подобная реакция¹² была проведена Лебедевым и Казарновским в 1959 году, и с тех пор она используется в синтетических последовательностях практически без изменений. Таким образом, единственным положением, способным к дополнительной функционализации в радикалах ряда пиперидина является четвертое положение гетероцикла.

Методы синтеза радикалов ряда пирролидина условно можно разделить на три направления. Первое – это получение пирролидиновых радикалов из бромпроизводных TEMPON'а с использованием перегруппировки Фаворского¹³ (Схема 2).

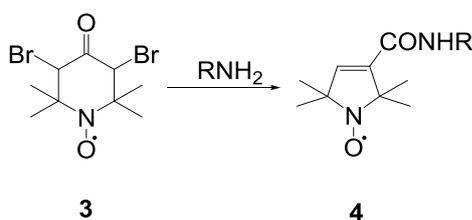


Схема 2

Второе направление – это взаимодействие кетонитронов с металлоорганическими соединениями, с последующим окислением образующегося гидроксиламина¹⁴ (Схема 3).

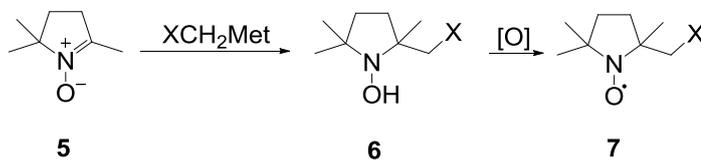


Схема 3

В этом случае дальнейшая функционализация радикала может происходить по заместителю, содержащемуся в металлоорганическом соединении.

Третьим вариантом синтеза¹⁵ является рециклизация енаминокетонов производных имидазолидина в кетонитроны производные пирролина. Последующая обработка получаемого нитрона металлоорганическим соединением и дальнейшее окисление образующегося гидроксиламина позволяют получить целевые нитроксильные радикалы ряда пирролидина. При этом функционализация радикала возможна двумя способами: необходимый заместитель вводится при синтезе исходного енаминокетона, либо на стадии реакции с металлоорганическим соединением^{15,16} (Схема 4).

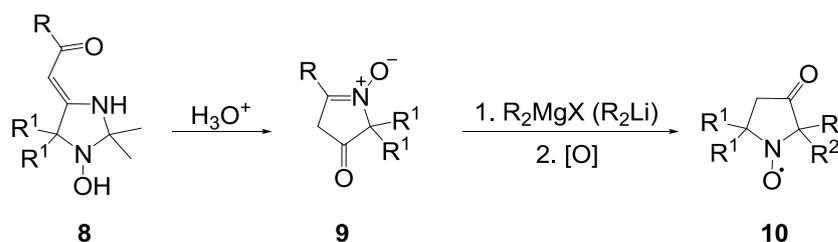


Схема 4

Радикалы производные изоиндолина формально могут быть отнесены к ряду пирролидина, однако аннелированная ароматическая система накладывает свой отпечаток на методы синтеза и функционализации радикала. Единственным способом получения изоиндолиновых радикалов является взаимодействие *N*-бензилфталимида с реактивами Гриньяра¹⁷. После дебензилирования образующийся амин окисляется в радикал, который

подвергается функционализации посредством реакций электрофильного замещения (Схема 5).

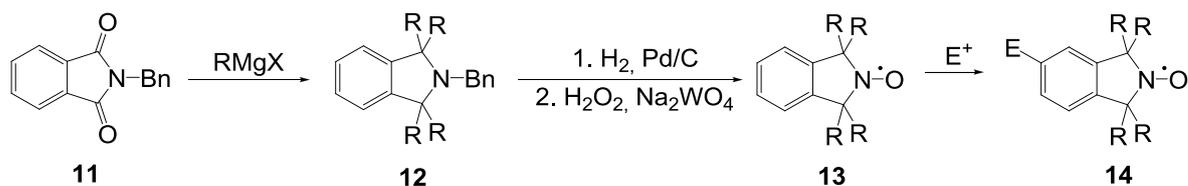


Схема 5

Основным методом синтеза радикалов ряда 2-имидазолина является конденсация альдегидов с 1,2-бисгидроксиламинами¹⁸ (Схема 6). В этом случае необходимый заместитель сразу вводится в положение 2 гетероцикла на стадии гетероциклизации, либо происходит последующая функционализация по этому положению.

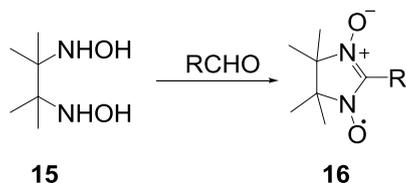


Схема 6

1.2. Профлуоресцентные радикалы производные пиперидина

Первой работой, посвященной синтезу и изучению свойств профлуоресцентных нитроксильных радикалов, явилась статья американских исследователей Симпсона и Блоха⁹. С целью наблюдения химически иницируемой флуоресценции авторами был синтезирован ряд профлуоресцентных радикалов путем ацилирования амино-ТЕМРО хлорангидами 2-нафтойной и 1,7-нафталиндикарбоновой кислот (Схема 7).

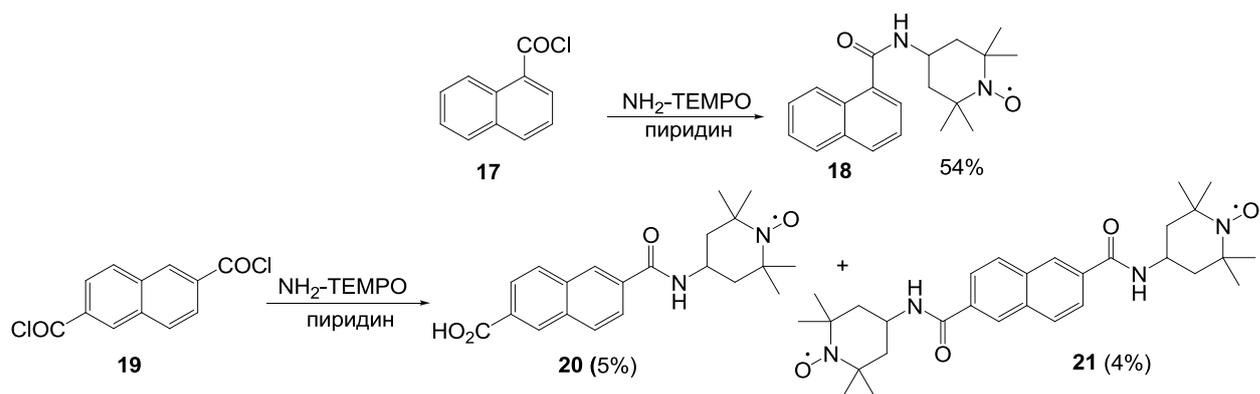


Схема 7

На примере полученных соединений **18** и **20** впервые было показано одновременное увеличение квантового выхода флуоресценции и уменьшение интенсивности сигнала в спектре ЭПР при восстановлении радикала аскорбиновой кислотой. На основании полученных данных авторы высказали предположение о возможности использования профлуоресцентных нитроксильных радикалов в качестве оптических сенсоров для изучения окислительно-восстановительных реакций в биологических системах.

Впоследствии, однако, данный метод синтеза использовался крайне редко ввиду малых выходов реакций и невозможности получения хлорангидридов большего числа карбоновых кислот, содержащих флуоресцентный заместитель. Так, например, в работе китайских авторов^{19,20}, посвященной разработке методики определения гидроксильных радикалов, целевой радикал был синтезирован обработкой радикала TEMPO хлорангидридом 9-антраценкарбоновой кислоты (Схема 8). Выход профлуоресцентного радикала **24** составил всего 32%.

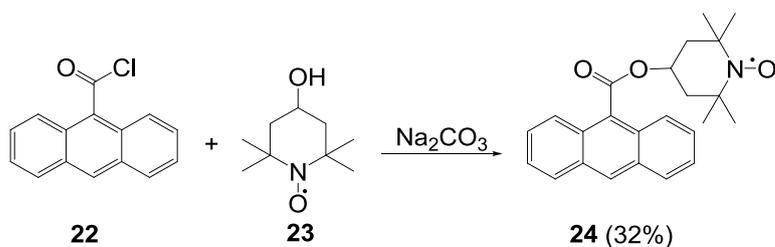


Схема 8

В литературе имеется единичный пример²¹ синтеза профлуоресцентного радикала, содержащего сложноэфирный линкер, посредством реакции переэтерификации. Так 2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ол вводился в реакцию с метиловым эфиром модифицированной акриловой кислоты **25** в присутствии каталитических количеств *n*-бутилата титана, после чего образующийся продукт окислялся *meta*-хлорнадбензойной кислотой в целевой радикал (Схема 9).

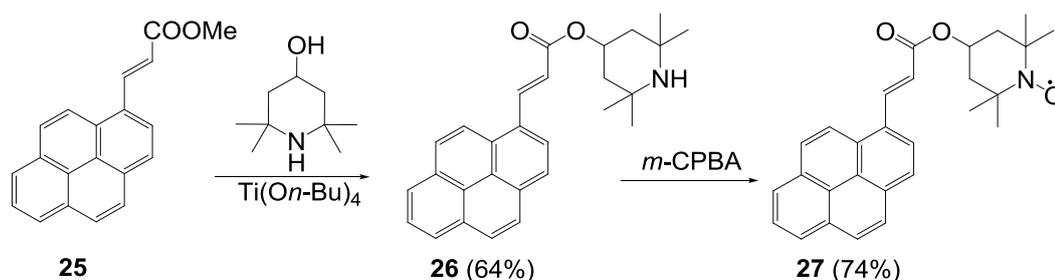


Схема 9

Иногда вместо хлорангидридов карбоновых кислот используют хлорангидриды производных сульфокислот. Так для изучения возможности детектирования природного токсина урушиола, группой американских исследователей был синтезирован радикал **30** взаимодействием амино-TEMPO с дансилхлоридом в присутствии триэтиламина²² (Схема 10).

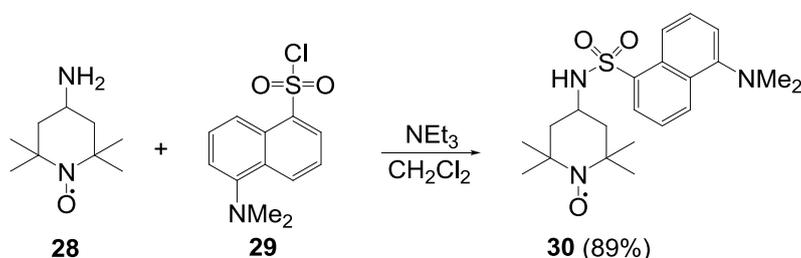


Схема 10

Более продуктивным является метод с использованием дициклогексилкарбодиимида и каталитических количеств 4-*N,N*-диметиламинопиридина. Данный метод позволяет ацилировать спирты и амины путем их взаимодействия с карбоновой кислотой. С использованием данного реагента был получен ряд радикалов на основе TEMPOL'a^{23,24,25,26,27} (Схема 11).

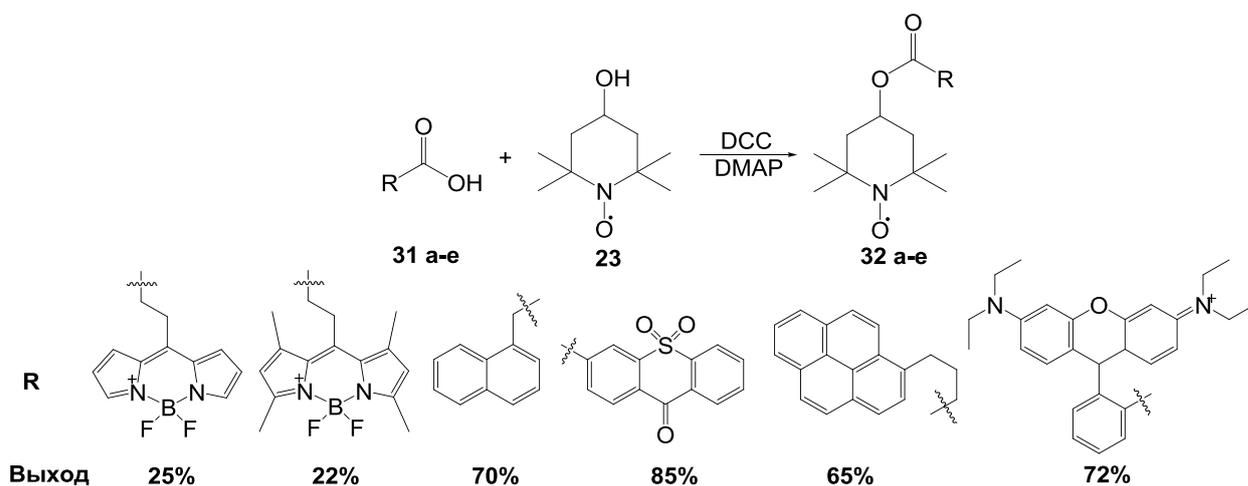


Схема 11

В аналогичные взаимодействия также вводили и амино-ТЕМПО²⁸ (Схема 12).

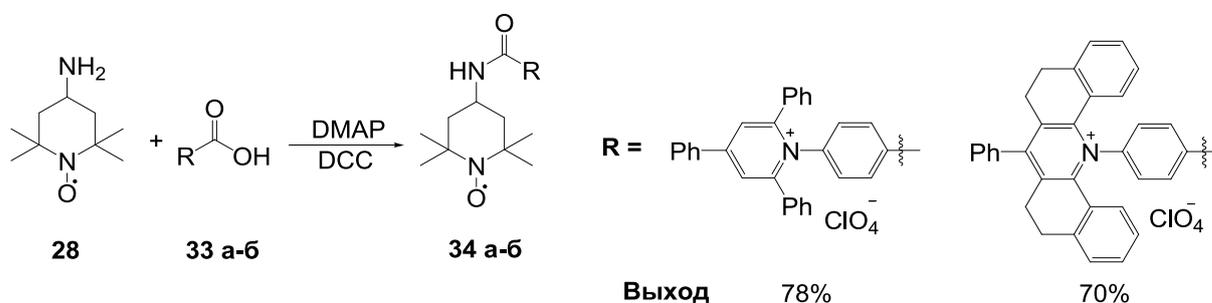


Схема 12

Аналогичный подход был использован группой австралийских авторов для синтеза профлуоресцентных нитроксильных радикалов привитых к полимерной цепи (Схема 13). Разница заключалась в том, что в качестве кислоты использовался нитроксильный радикал, содержащий карбоксильную группу, а в качестве спирта – полимер с привитым флуорофором²⁹.

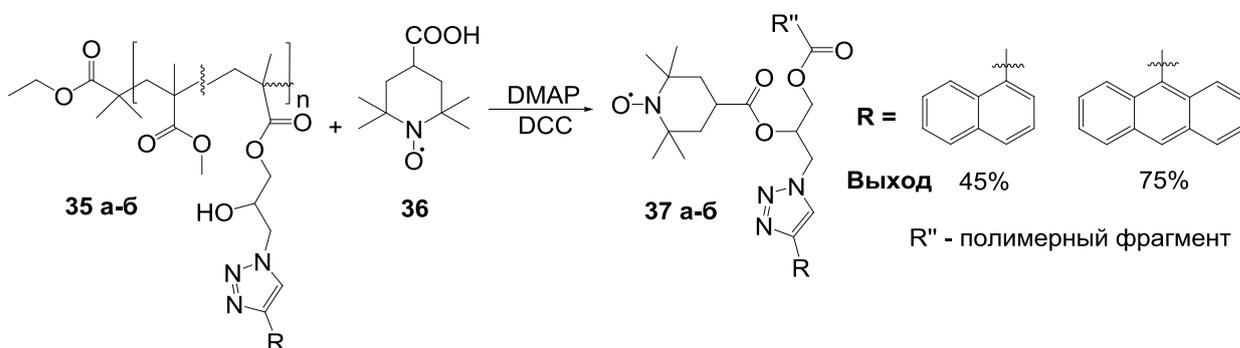


Схема 13

В ряде случаев вместо дициклогексилкарбодиимида предпочитают использовать 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида гидрохлорид.

Это связано с тем, что отделиться от образующегося в ходе реакции производного мочевины значительно легче, чем от дициклогексилмочевины. С использованием данного реагента был синтезирован ряд профлуоресцентных радикалов на основе TEMPOL'а для изучения окислительно-восстановительного потенциала в клеточных культурах и процессов деградации в полимерных пленках^{30,31,32} (Схема 14).

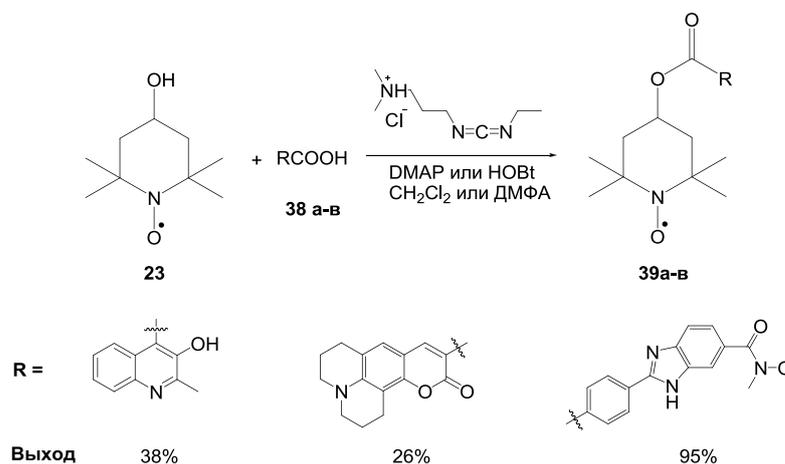
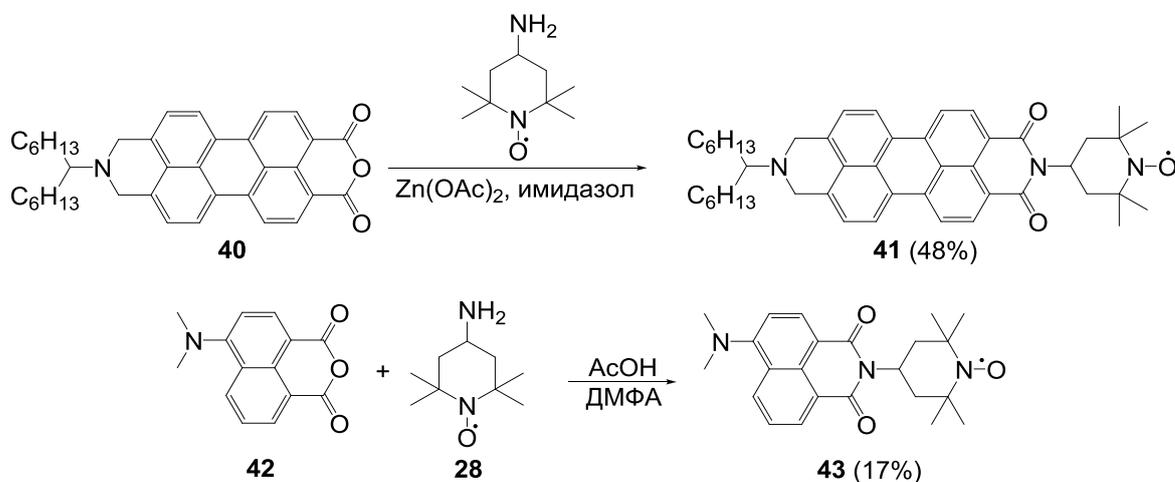


Схема 14

Вторым по частоте употребления методом синтеза профлуоресцентных радикалов ряда пиперидина является конденсация циклических ангидридов флуоресцентных карбоновых кислот с амино-ТЕМРО. Так при взаимодействии амино-ТЕМРО с различными ангидридами (Схема 15) в присутствии оснований был получен ряд профлуоресцентных радикалов, содержащих систему пиперидин-2,6-диона^{33,34,35,36}.



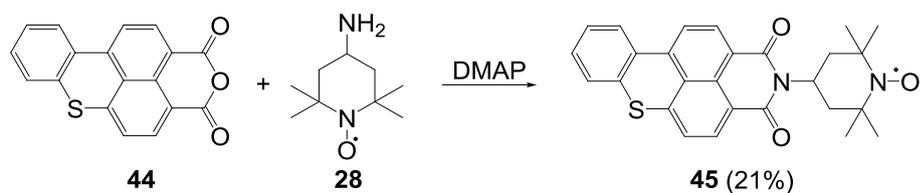


Схема 15

Иногда вместо амино-ТЕМРО в реакции вводят соответствующий вторичный амин – предшественник нитроксильного радикала, а полученные продукты конденсации окисляют в профлуоресцентные радикалы действием *мета*-хлорнадбензойной кислоты^{37,38} (Схема 16).

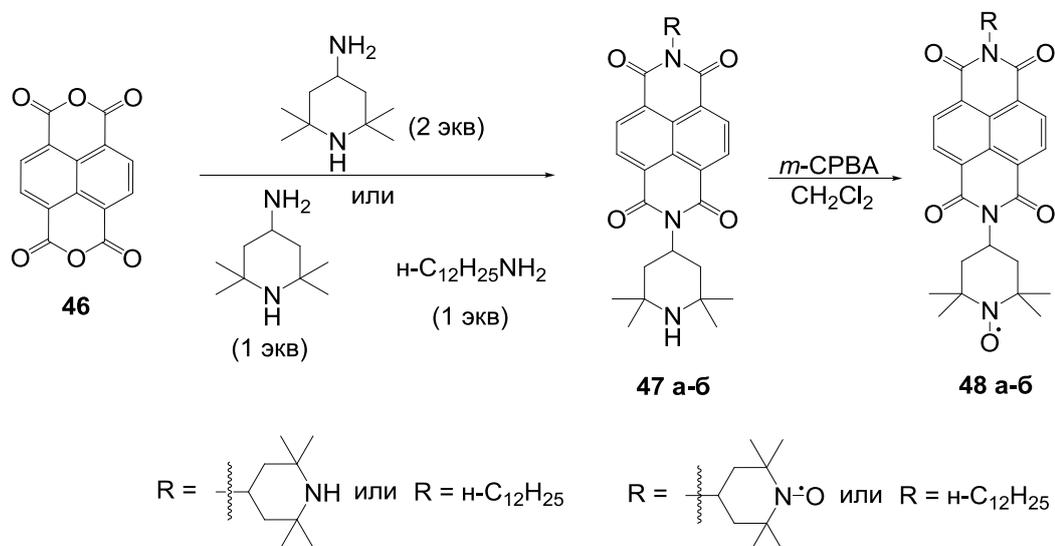
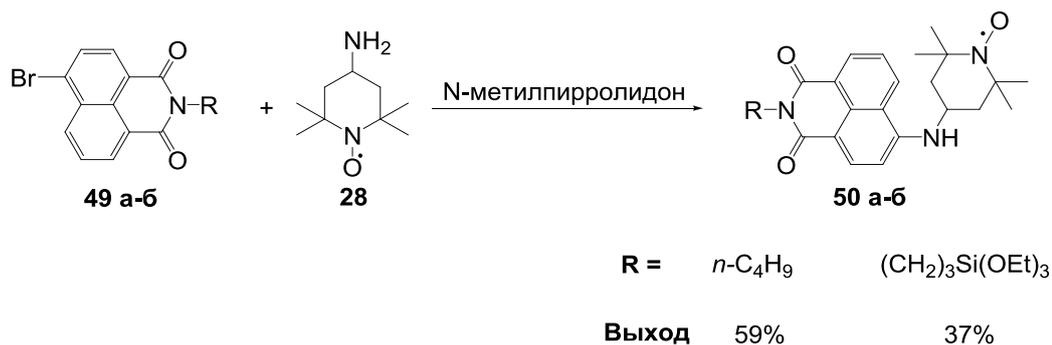


Схема 16

Помимо реакций ацилирования и конденсаций с циклическими ангидридами, амино-ТЕМРО неоднократно вводили в реакции ароматического нуклеофильного замещения по типу $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$, в которых амино-ТЕМРО выполняет роль нуклеофила. Таким образом был синтезирован ряд радикалов на основе производных 1,8-нафталимида^{34,39} и 7-нитробензофуразана^{40,41} (Схема 17).



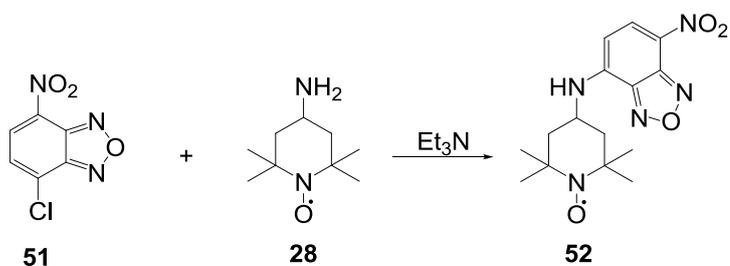


Схема 17

С использованием реакции нуклеофильного замещения группой японских авторов был разработан подход к синтезу профлуоресцентных радикалов, содержащих нафтооксазольную систему. Так, на первой стадии амино-TEMPO вводился в реакцию замещения с производным 1,2-нафтохинона **50**, после чего полученный радикал подвергался конденсации с 4-карбоксібензальдегидом в присутствии ацетата аммония⁴² (Схема 18).

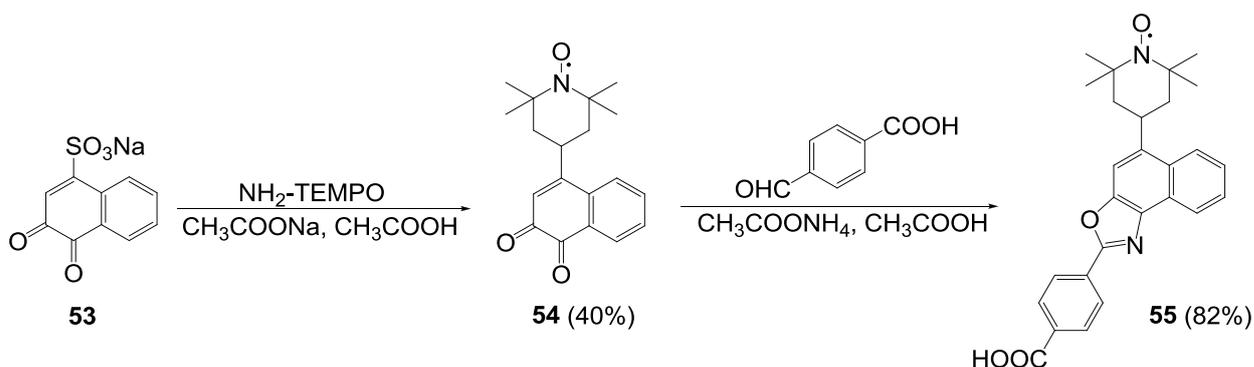


Схема 18

Аналогичным образом использовались и реакции нуклеофильного замещения в алифатическом ряду⁴³ (Схема 19).

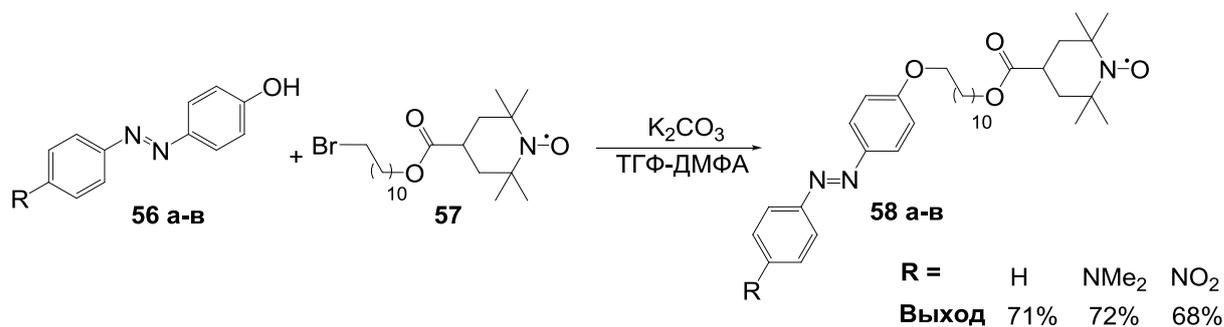


Схема 19

Значительно реже для синтеза профлуоресцентных радикалов используются производные 4-пиперидона, что связано с трудностями синтеза исходных аминов или радикалов, имеющих окружение при атоме азота

профлуоресцентный радикал перекисью водорода в присутствии вольфрамата натрия.

Популярные в настоящее время реакции «клик-химии» также находят применение в синтезе профлуоресцентных радикалов. Так, с целью создания сенсоров для определения гидроксильных радикалов в живых организмах, группой американских ученых был синтезирован ряд профлуоресцентных радикалов содержащих родаминовый фрагмент⁴⁵ (Схема 22). Ключевой стадией синтеза являлась реакция циклоприсоединения алкина к азиду. Причем, радикалы в данных реакциях выступали как в роли азидной, так и в роли алкиновой компоненты. Выходы целевых соединений варьировались от умеренных до средних.

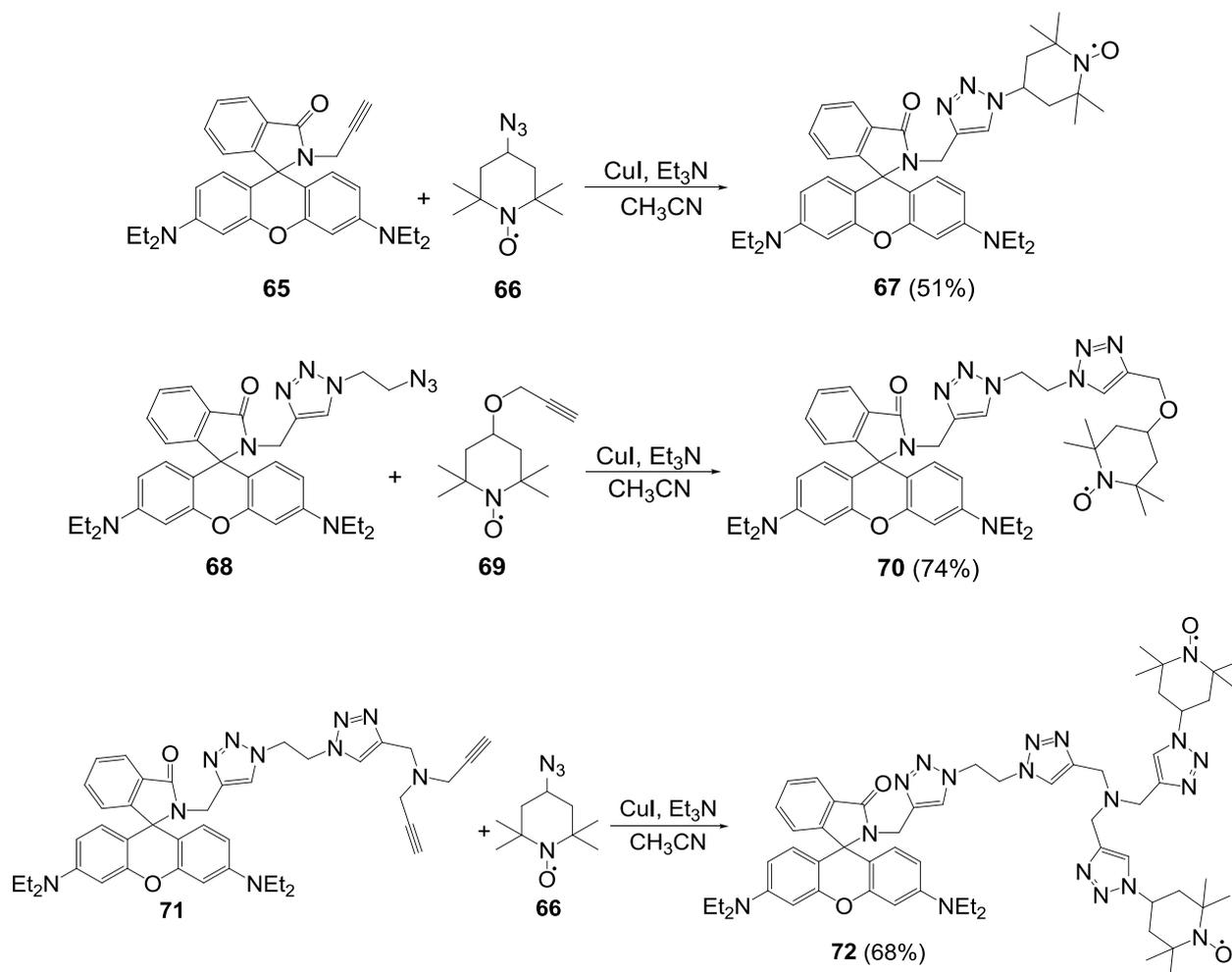


Схема 22

Для получения радикала **74** содержащего фотохромную диинденилидендионовую систему авторы вводили в реакцию amino-TEMPO

с соответствующим альдегидом, в результате чего было получено основание Шиффа с умеренным выходом⁴⁶ (Схема 23).

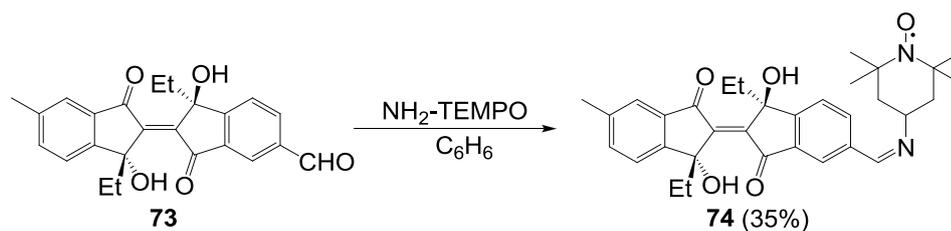


Схема 23

Единственный на настоящий момент нитроксильный радикал, производный азафеналена **79**, формально относящийся к производным пиперидина, был синтезирован группой австралийских ученых по аналогии с методиками синтеза изоиндолиновых радикалов⁴⁷. Роль флуоресцентного фрагмента в данной молекуле выполняла система нафталина (Схема 24).

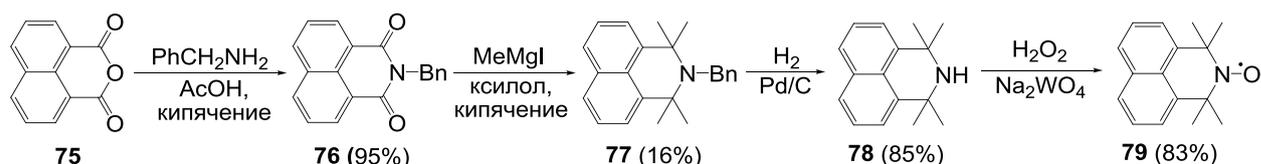


Схема 24

Исходный *N*-бензилиимид 1,8-нафтлиндикарбоновой кислоты обрабатывался метимагниййодидом в ксилоле при кипячении, после чего в полученном третичном амине удалялась бензильная группа путем гидрогенолиза, и, наконец, вторичный амин окислялся в целевой радикал перекисью водорода.

Отдельно стоит упомянуть о нитроксильных радикалах ряда германий- и кремний- гетероакридина **83 а-б**. Данные соединения были получены группой японских ученых по схеме представленной ниже (Схема 25). Главным недостатком полученных соединений является их низкая стабильность.

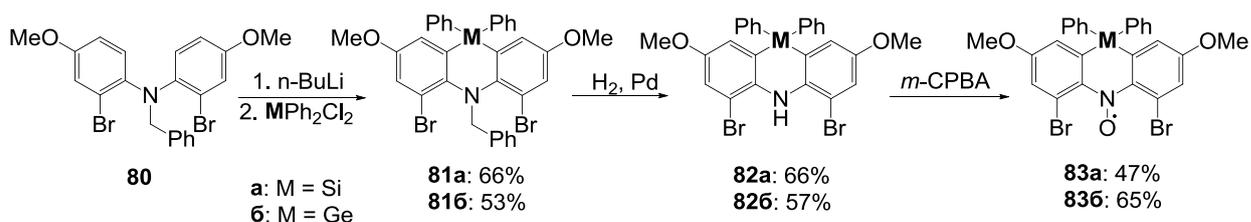


Схема 25

1.3. Профлуоресцентные радикалы производные пирролидина

Методы синтеза профлуоресцентных радикалов ряда пирролидина во многом совпадают с методами синтеза радикалов ряда пиперидина. Однако большая возможность функционализации исходных пирролидиновых радикалов открывает большие возможности для синтеза профлуоресцентных соединений.

Рассмотрим сначала методы синтеза сходные с радикалами пиперидинового ряда.

Ацилирование аминов хлорангидридами (Схема 26) приводит с умеренными выходами к соответствующим амидам, содержащим в своей структуре парамагнитный и флуоресцентные фрагменты⁴⁰. В роли амина в данной работе выступал как флуорофор, так и радикал.

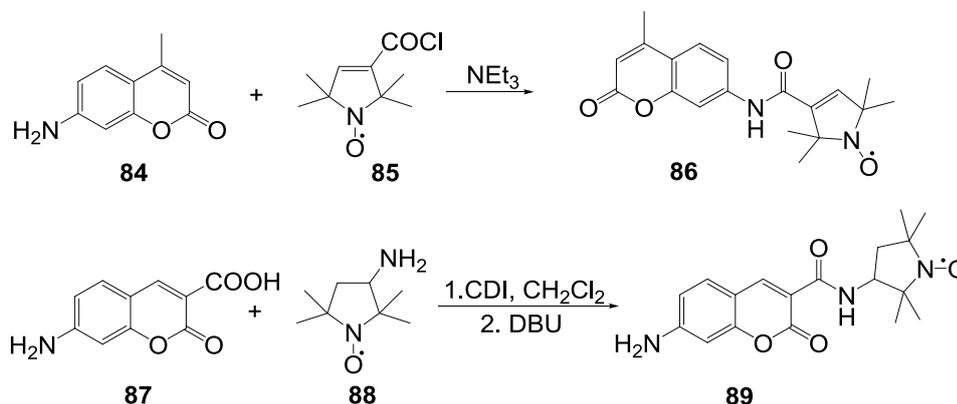


Схема 26

При проведении реакции между парамагнитными первичными и вторичными аминами с дансилхлоридом был получен ряд профлуоресцентных радикалов, отличающихся друг от друга длиной и природой спейсера между радикалом и флуорофором^{48,49,50} (Схема 27).

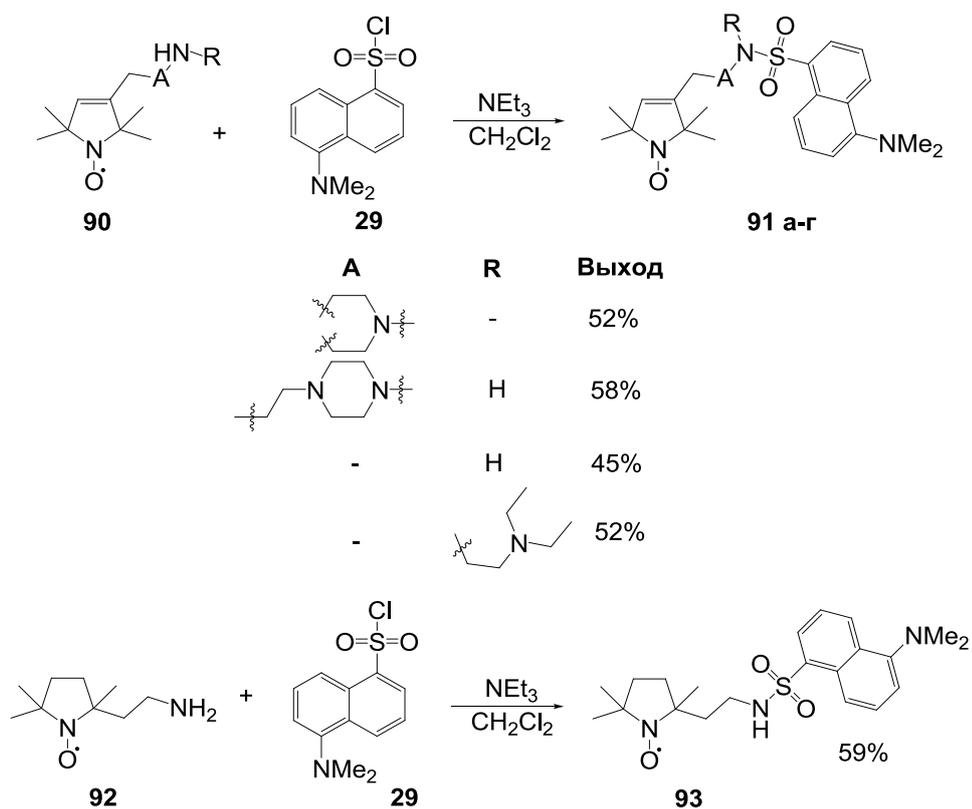


Схема 27

Кроме этого, радикалы, содержащие первичную аминогруппу, вводились в реакцию конденсации с флуоресцамином⁵¹ и ангидридом 4-нитро-1,8-нафталиндикарбоновой кислоты⁵² (Схема 28).

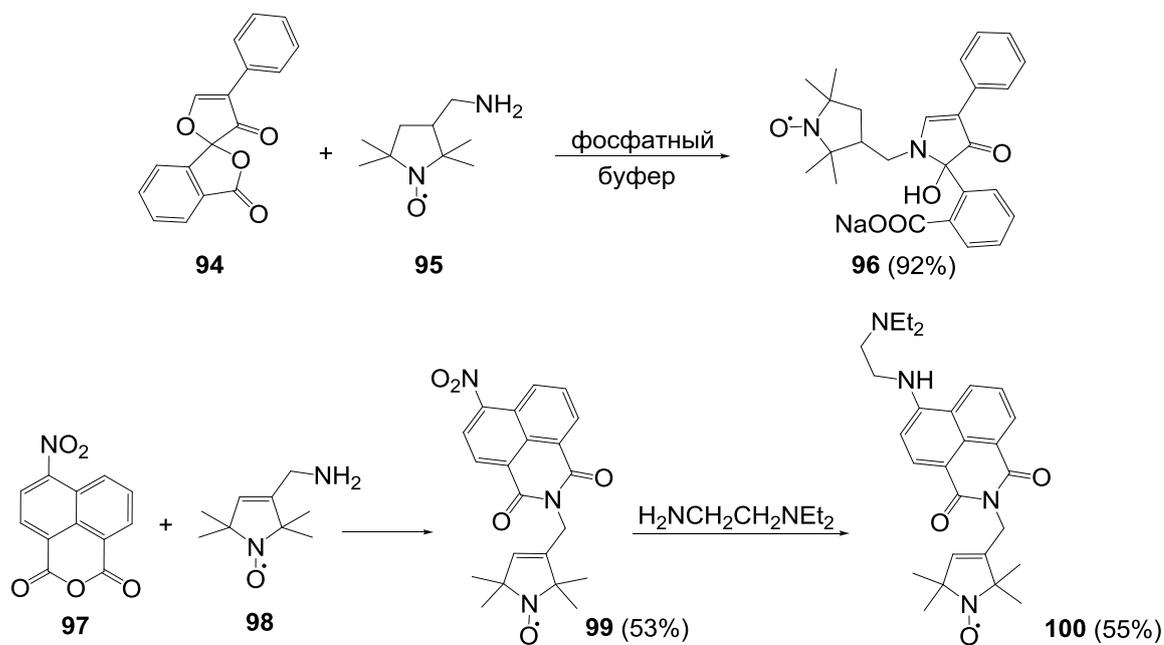


Схема 28

Также по аналогии с амино-ТЕМРО радикал **98** способен вступать в реакции нуклеофильного ароматического замещения по механизму S_NAr . Путем взаимодействия данного соединения с амидом **101** (Схема 29) авторами статьи был синтезирован профлуоресцентный радикал **102**, служащий оптическим сенсором на активные формы кислорода⁵².

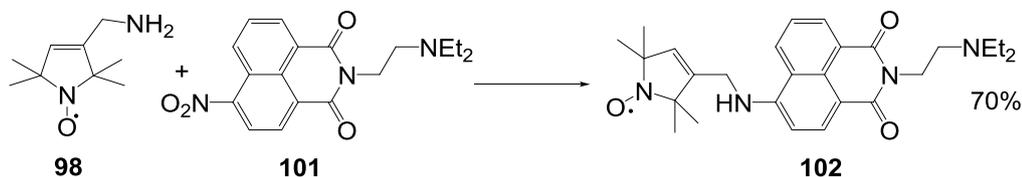


Схема 29

Что касается методов синтеза профлуоресцентных радикалов ряда пирролидина, отличных от методов синтеза пиперидиновых радикалов, то одним из основных методов является реакции конденсации карбонильных соединений.

Группой венгерских ученых был синтезирован ряд профлуоресцентных нитроксильных радикалов с целью использования их в качестве сенсоров на окислительно-восстановительный потенциал среды. Для получения требуемых соединений авторы использовали реакции конденсации парамагнитных альдегидов. Так, путем взаимодействия радикала **104** с замещенным пирролом авторами был получен радикал **105**, последующее расширение π -системы которого было произведено путём конденсации с *n*-диметиламинобензальдегидом (Схема 30). Таким образом, были получены целевые радикалы **106** и **107**⁵³.

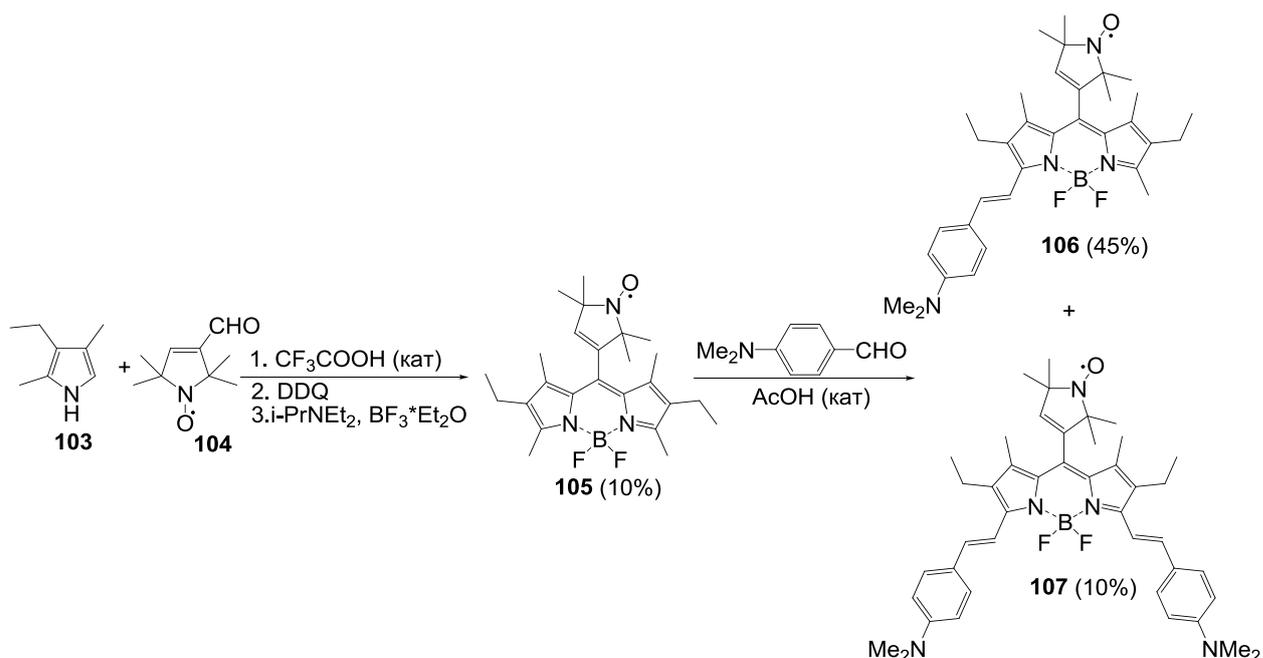


Схема 30

В этой же статье авторы предложили методику синтеза профлуоресцентного радикала, способного к комплексообразованию. Исходный парамагнитный α -кетоальдегид вводился в реакцию с 1,10-фенантролин-5,6-диамином, полученный таким образом радикал **110** внедрялся во внутреннюю сферу рутениевого комплекса (Схема 31)

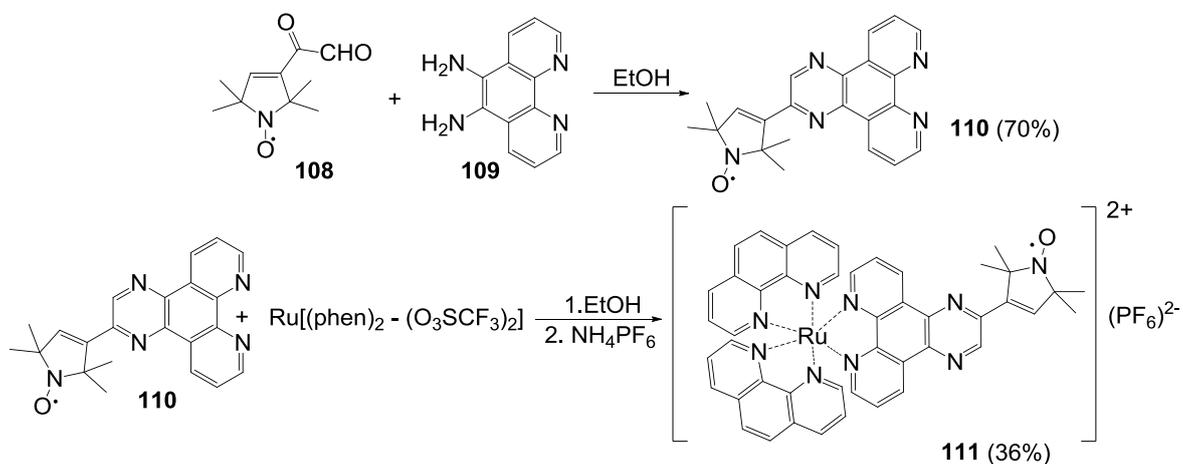


Схема 31

В другой работе группы профессора К. Хидега альдегид **104** вводился в реакцию конденсации с 1,10-фенантролин-5,6-дионом в присутствии ацетата аммония (Схема 32). Таким образом, с умеренным выходом авторам удалось синтезировать профлуоресцентный радикал **113**⁵⁴.

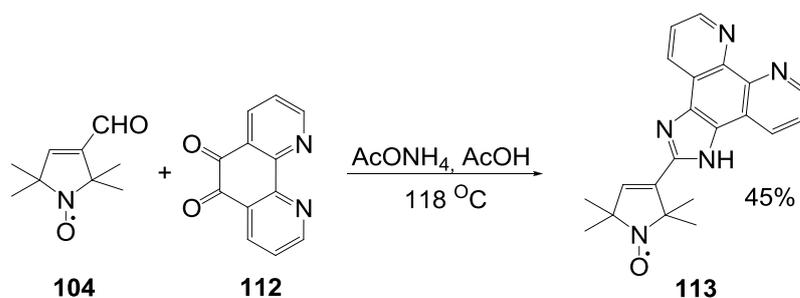


Схема 32

Нередко для присоединения флуоресцентного фрагмента к радикалу использовалась реакция Сузуки – взаимодействие борных кислот с арил- и алкенилгалогенидами в условиях катализа нуль-валентным палладием. Радикал при этом мог выступать как в роли кислотного фрагмента, так и в роли галогенида^{53,40} (Схема 33).

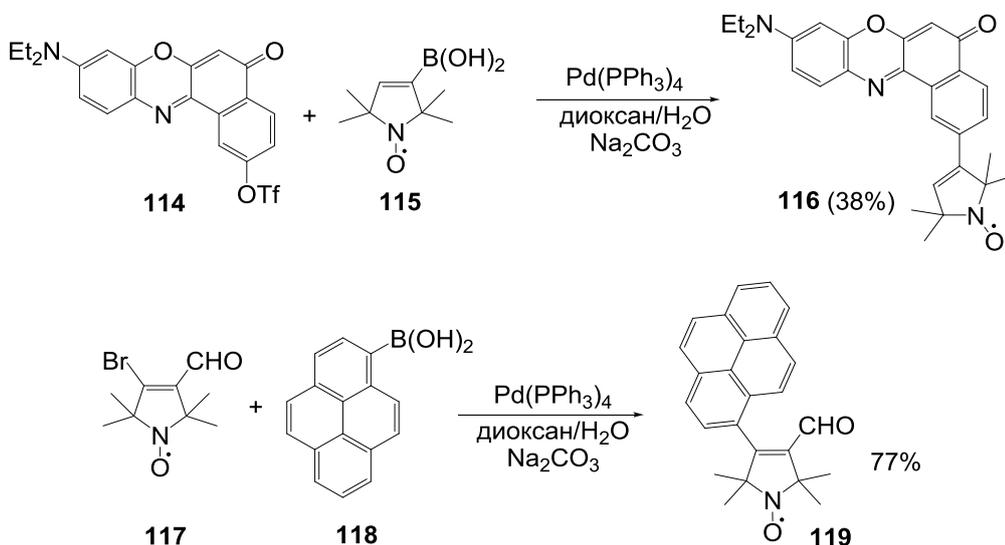


Схема 33

Часто в синтезе профлуоресцентных нитроксильных радикалов ряда пирролидина используется реакция нуклеофильного замещения при насыщенном атоме углерода. Так, для синтеза оптических сенсоров на тяжелые металлы на основе краун-эфиров, авторы использовали реакцию алкилирования аминов нитроксильным радикалом **121**, имеющим подвижный атом брома⁵⁵. Таким образом, были получены два парамагнитных профлуоресцентных краун-эфира (Схема 34). Низкий выход второго соединения может быть обусловлен конкурирующей реакцией

алкилирования атома азота, входящего в состав гетероциклической ароматической системы.

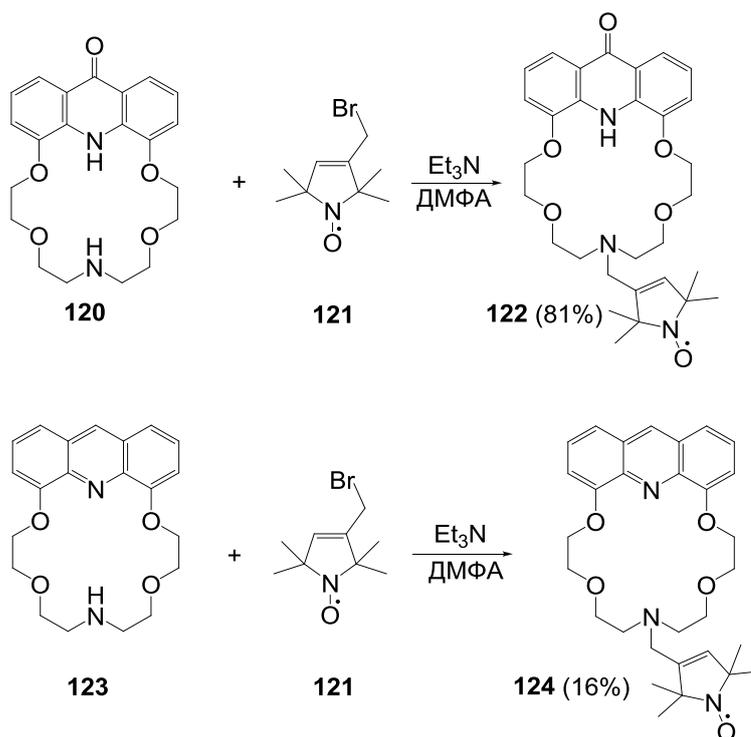


Схема 34

Аналогичным образом было синтезировано спин-меченное производное акридина, использовавшееся для связывания с ДНК⁵⁶ (Схема 35).

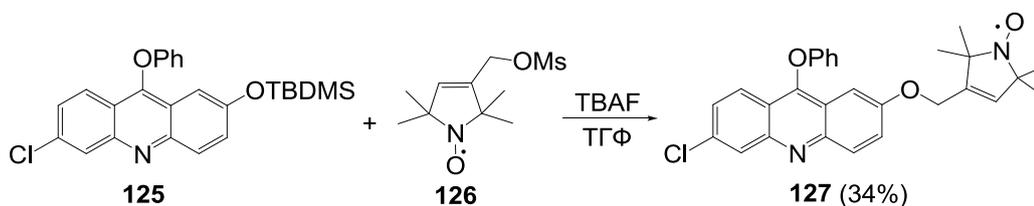


Схема 35

Для синтеза радикалов **129 а-в**, содержащих фрагмент азобензола, группа японских авторов использовала реакцию замещения по типу S_N2 между производным фенола и радикала, содержащим ω -бромметильную группу⁴³ (Схема 36).

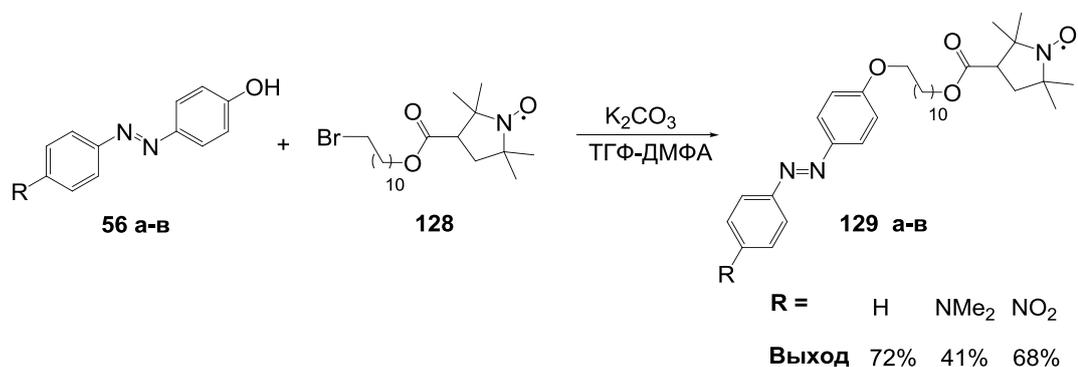


Схема 36

1.4. Профлуоресцентные изоиндолиновые радикалы

Хотя изоиндолиновые радикалы формально можно рассматривать как производные пирролидина, методы их синтеза и химической модификации несколько отличаются от обычных пирролиновых радикалов в силу того, что функциональные группы, с которыми происходит взаимодействие, присоединены к ароматическому ядру.

Основную массу исследований в области синтеза и изучения профлуоресцентных изоиндолиновых радикалов была проделана группой австралийских ученых под руководством профессора С. Боттла.

Одним из основных способов сборки изоиндолинового радикала, содержащего флуоресцентный фрагмент являются реакции кросс-сочетания. Так в работах^{57,58} присоединение полиароматического флуоресцентного фрагмента к радикалу **130** происходило с помощью реакции Соногаширы (Схема 37).

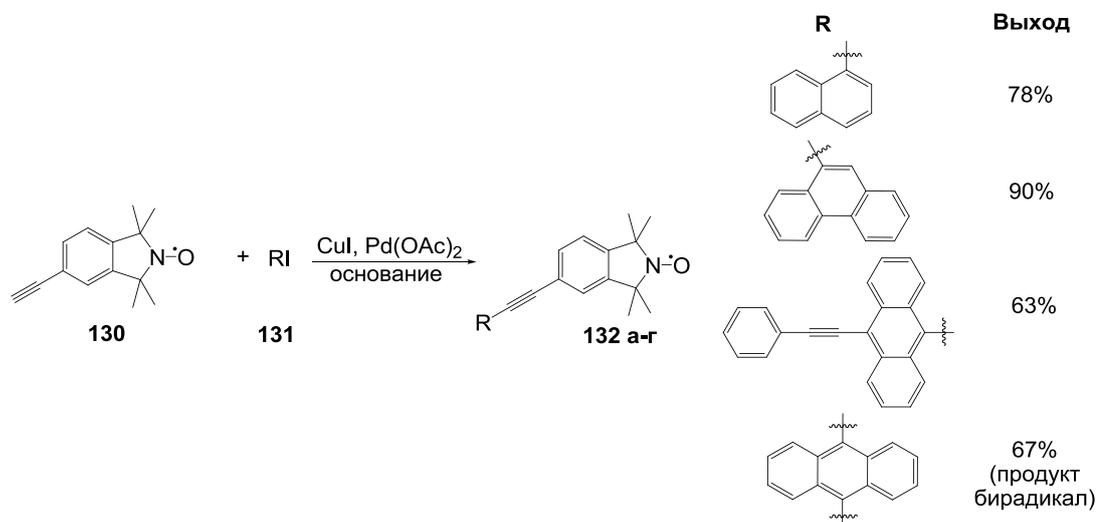


Схема 37

Помимо реакции Соногаширы один из радикалов в данной работе⁵⁸ был получен путем взаимодействия литийорганического соединения алкоксиамина **133** с антрахиноном. Полученное соединение подвергалось дебензилированию с образованием соответствующего гидроксиламина, который далее окислялся в целевой радикал диоксидом свинца (Схема 38).

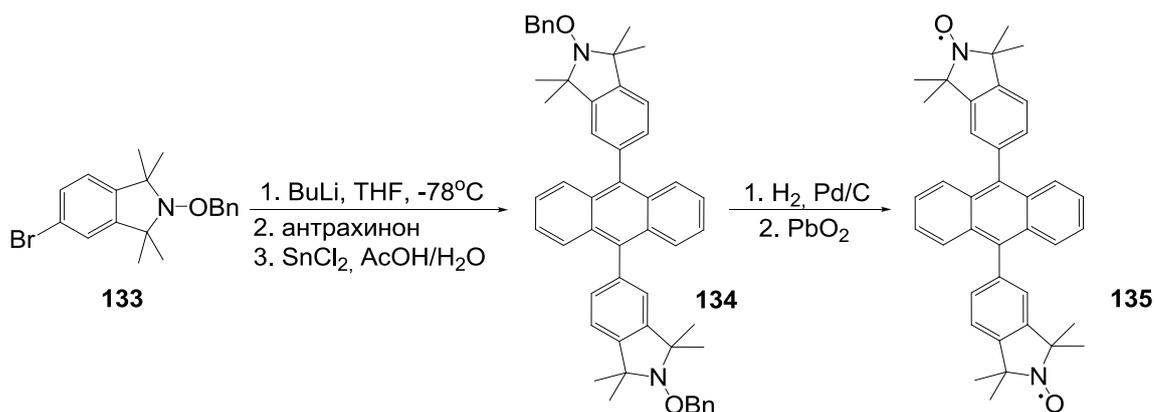


Схема 38

В двух других работах^{59,60} этого же коллектива галогензамещенные изоиндолиновые радикалы вводились в реакцию Хека с производными стирола (Схема 39). В результате палладий-катализируемых реакций кросс-сочетания происходило образование флуоресцентной *транс*-стильбеновой системы. Выходы целевых профлуоресцентных радикалов варьировались от средних до высоких.

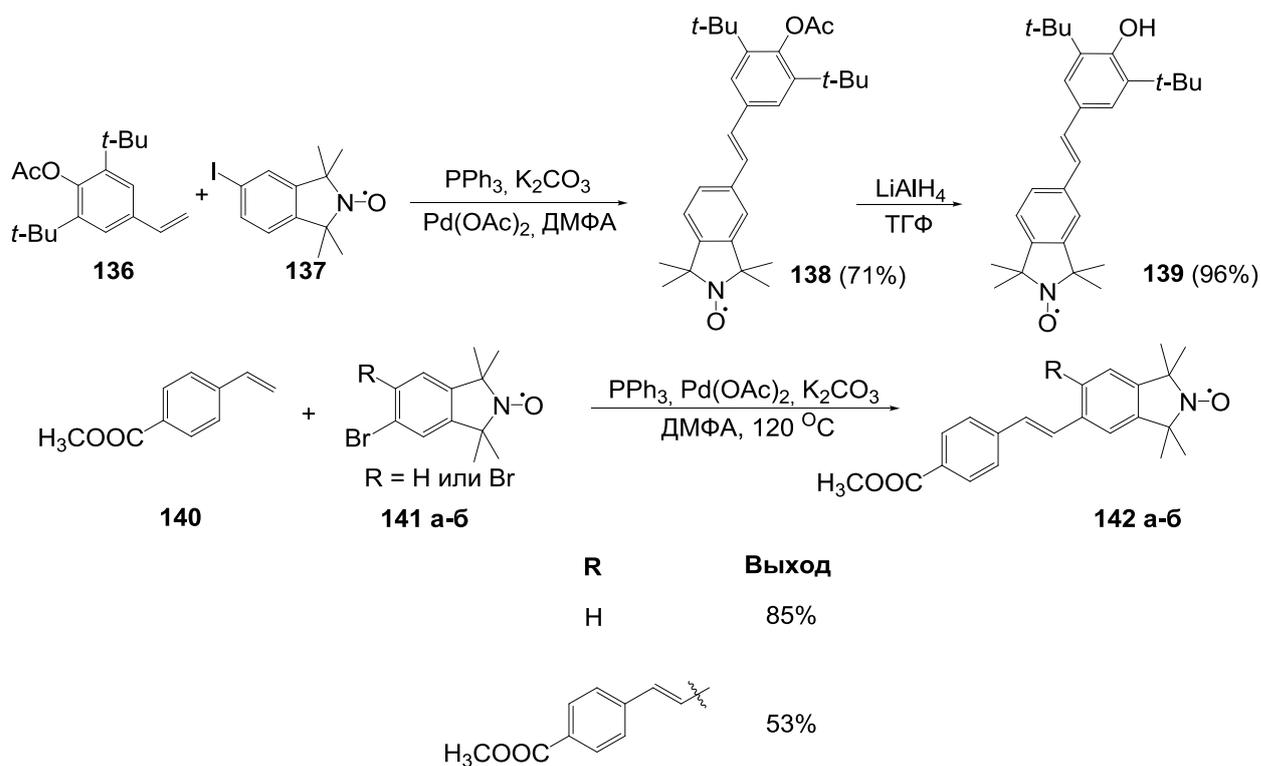


Схема 39

Реакция Сузуки также использовалась для синтеза профлуоресцентных изоиндолиновых радикалов. В работе⁵⁸ путем кросс-сочетания арилборной кислоты с йод-замещенным радикалом **137** был получен целевой радикал **144** с высоким выходом (Схема 40).

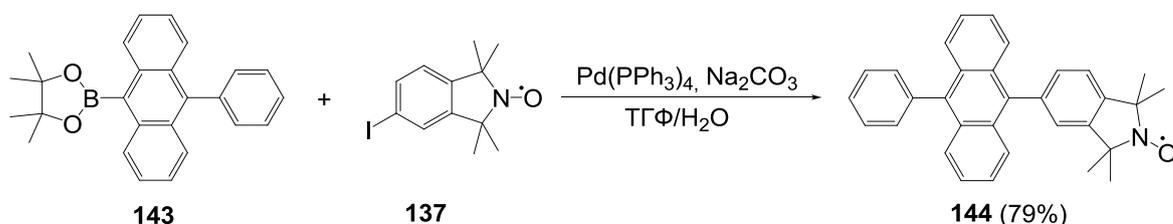


Схема 40

При синтезе радикала **149** авторы использовали реакцию Сузуки в качестве ключевой стадии сборки полиароматической системы. Так амин **145** вводился в реакцию с замещенной фенилборной кислотой **146**. После чего в полученном соединении происходило замыкание трифениленовой системы путем окисления соединения **147** хлоридом железа (III). На последней стадии амин **148** окислялся *мета*-хлорнадбензойной кислотой в целевой радикал⁶¹ (Схема 41).

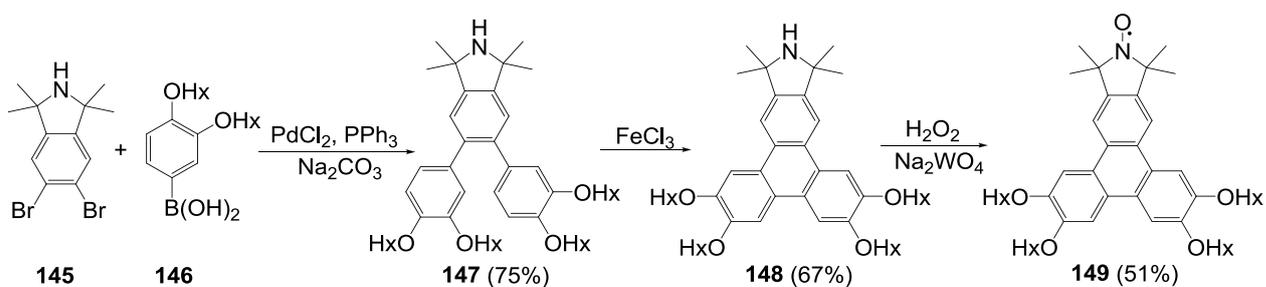


Схема 41

В одной из работ⁶² авторы предложили два интересных способа синтеза профлуоресцентных изоиндолиновых радикалов на основе реакции Сузуки из радикалов ряда пирролидина. В первом случае сочетанием эфира анилинборной кислоты с радикалом **117** был получен изоиндолиновый радикал, содержащий аннелированную изохинолиновую систему (Схема 42). На первой стадии данной реакции происходило образование связи углерод-углерод, после чего следовала внутримолекулярная реакция конденсации амина с альдегидом, сопровождающаяся замыканием цикла.

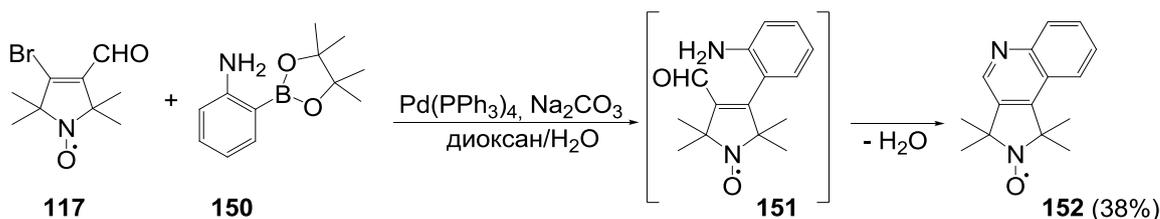


Схема 42

В другом способе первой стадией синтеза также была реакция Сузуки, после чего, полученный радикал, содержащий анилиновый фрагмент, подвергался диазотированию с последующим замыканием цикла (Схема 43). Таким образом, авторами была произведена сборка аннелированной фенантреновой системы.

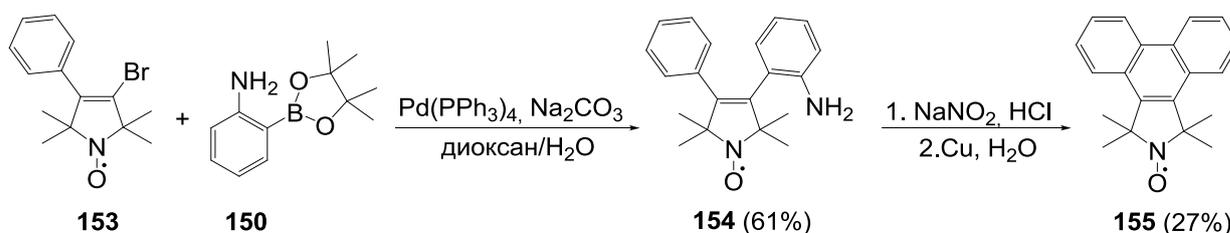


Схема 43

Помимо реакций кросс-сочетания группа профессора С. Боттла использовала реакции «клик-химии» для сборки флуоресцентного фрагмента

в изоиндолиновых радикалах⁶³. Так радикал **130**, содержащий экзоциклическую тройную связь, вводился в реакцию циклоприсоединения с различными органическими азидами с образованием соответствующих производных триазола (Схема 44). Большая часть целевых соединений была получена с высокими выходами.

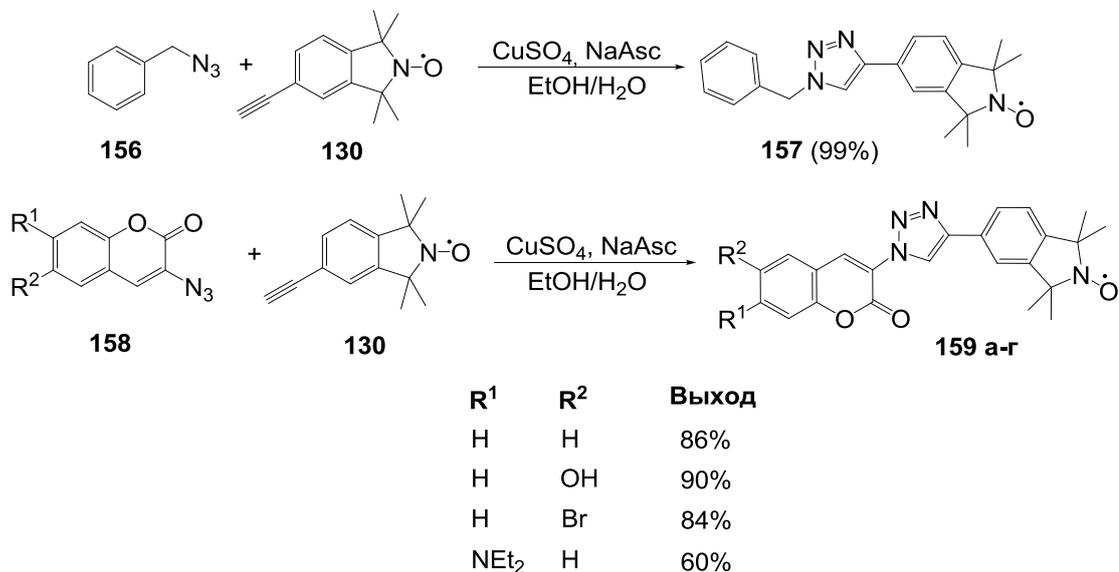


Схема 44

Вышеизложенные методы являются основными при синтезе профлуоресцентных изоиндолиновых нитроксильных. Далее мы хотели бы рассмотреть примеры реакций, которые значительно реже применяются для синтеза данного типа радикалов.

При синтезе спин-меченных производных порфирина группа австралийских ученых применяла реакцию поликонденсации парамагнитного альдегида **161** с различными производными дипирролилметана⁶⁴ (Схема 45). При этом в ходе реакции были получены как монорадикалы, так и бирадикалы. Низкие выходы целевых продуктов могут быть объяснены побочными реакциями самоконденсации производных дипирролилметана.

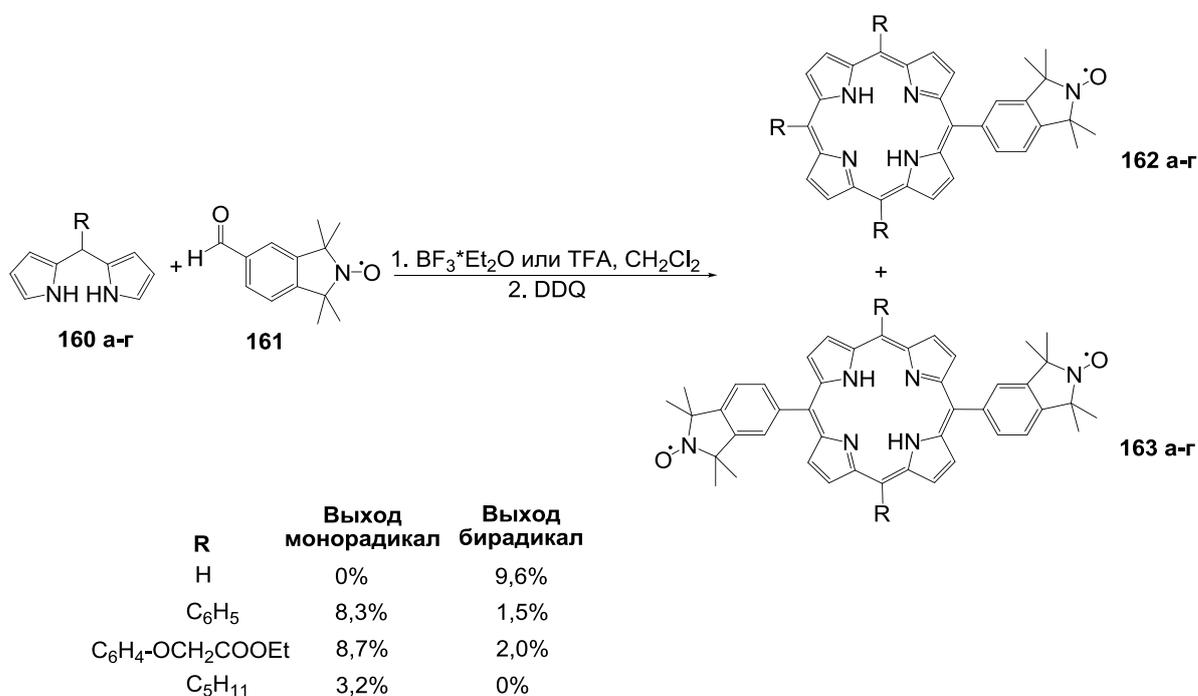


Схема 45

Довольно интересный метод синтеза изоиндолинового радикала, содержащего аннелированную нафталиновую систему, из радикала пирролидинового ряда был предложен в статье венгерских ученых. Так, парамагнитный сопряженный диен **165** вводился в реакцию Дильса-Альдера с дегидробензолом, получаемым *in situ* из антралиновой кислоты⁵⁴ (Схема 46). Образующееся в ходе реакции производное дигидронафталина **166** ароматизировалось посредством обработки дихлордицианхиноном.

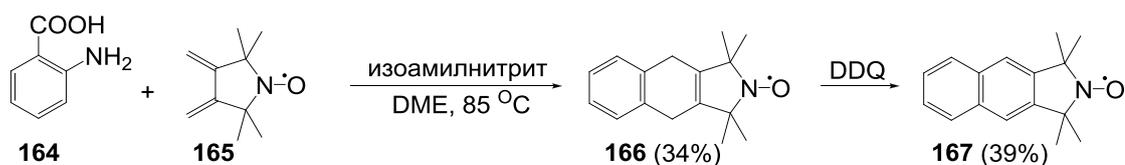


Схема 46

В одной из работ⁶⁵ группы австралийских ученых был предложен метод синтеза парамагнитного производного флуоресцеина. По аналогии с синтезом самого флуоресцеина, ангидрид **168** вводился в реакцию с резорцином (Схема 47). Таким образом, авторами был получен радикал **170** с очень высоким выходом.

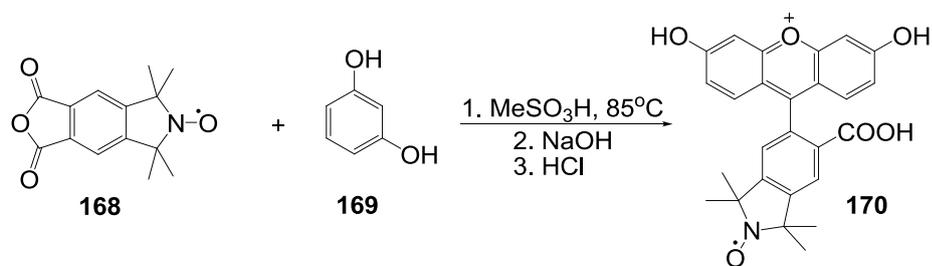


Схема 47

В статье Сигурдссона⁶⁶ был описан синтез нуклеозида с ковалентно связанным изоиндолиновым радикалом. На первой стадии ацилированное производное нуклеозида **171** активировалось трифенилфосфином и вводилось в реакцию с амином, далее в полученном соединении производилось замыкание феноксазинового цикла, после чего следовало окисление вторичного амина в радикал перекисью водорода в присутствии вольфрамата натрия (Схема 48).

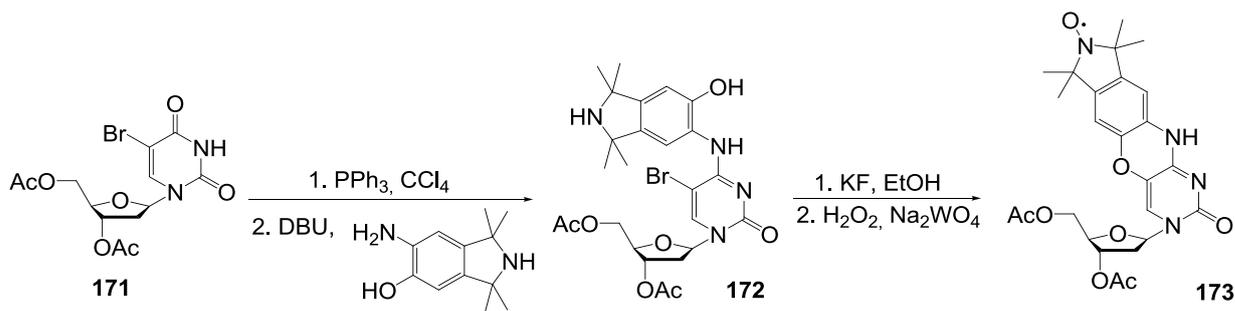


Схема 48

Как и в случае радикалов ряда пиперидина и пирролидина, аминопроизводные изоиндолиновых радикалов могут вводиться в реакции конденсации с циклическими ангидридами полиароматических кислот. Так, в работе⁶⁷ с умеренным выходом был получен радикал **176** путем взаимодействия радикала **175** и ангидрида **174** (Схема 49).

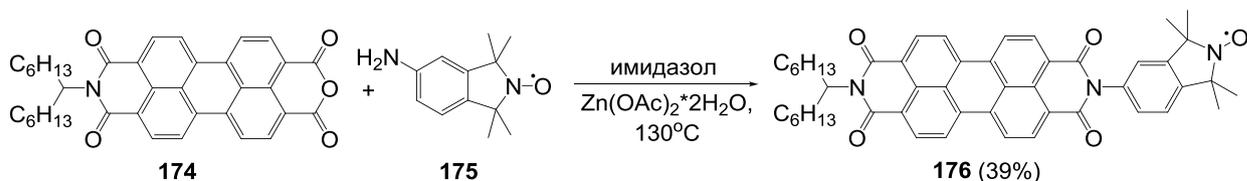
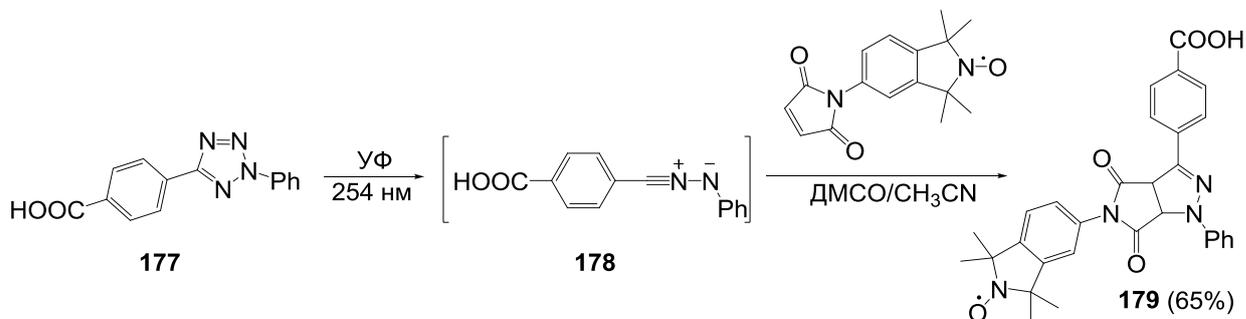


Схема 49

Совсем недавно был предложен метод синтеза профлуоресцентных радикалов ряда изоиндолина заключающийся в реакции циклоприсоединения

нитрил-имина к активированной двойной связи (Схема 50). Так, авторы статьи⁶⁸ генерировали *in situ* нитрил-имин из соответствующего тетразола **177**, путем его облучения УФ с длиной волны 254 нм. Впоследствии нитрил-имин вступал в реакцию 1,3-диполярного циклоприсоединения с парамагнитным производным малеимида.



1.5. Профлуоресцентные радикалы производные имидазола

1.5.1. Производные 2-имидазолина (нитронилнитроксильные и иминонитроксильные радикалы)

Основным методом синтеза нитронилнитроксильных радикалов ряда 2-имидазолина, как было указано ранее, является конденсация бисгидроксиламинов с альдегидами, с последующим окислением образующегося гидроксиламина в радикал. Впоследствии, полученные нитронилнитроксильные радикалы могут быть превращены в иминонитроксильные радикалы путем взаимодействия с нитритами. Здесь мы ограничимся одним примером, иллюстрирующим данный способ синтеза радикалов. В работе⁶⁹ авторы синтезировали моно- и бирадикалы с целью изучения фотоиндуцируемого спинового обмена (Схема 51). Для синтеза целевых соединений применялась каноническая методика описанная выше.

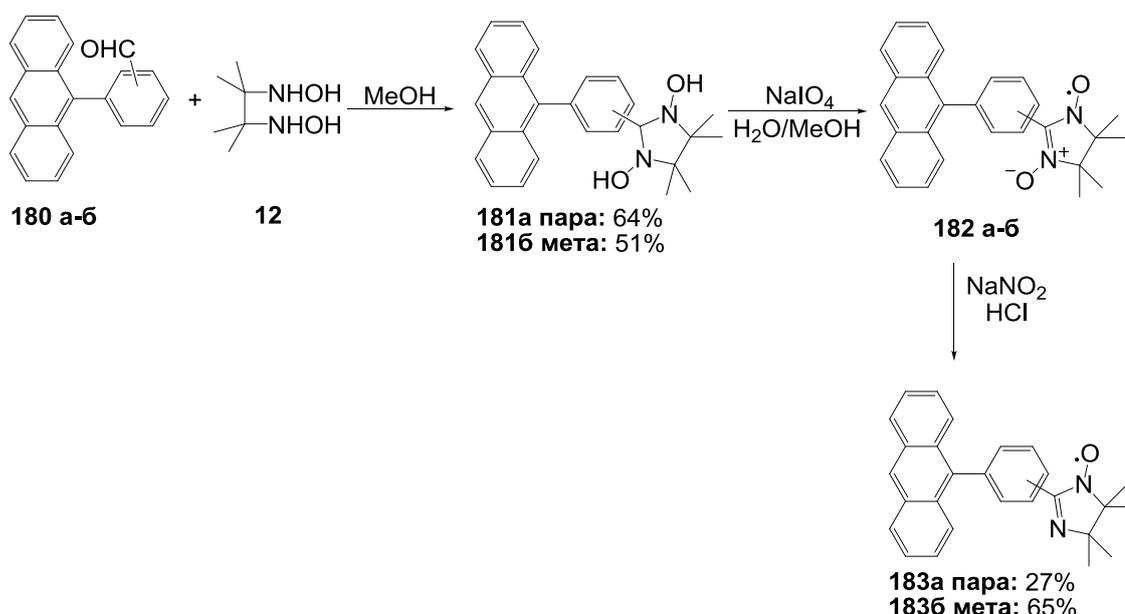


Схема 51

По аналогичной схеме группой российских ученых были получены нитронилнитроксильный и иминонитроксильный радикалы, содержащие в качестве флуорофора систему *para*-терфенила⁷⁰ (Схема 52).

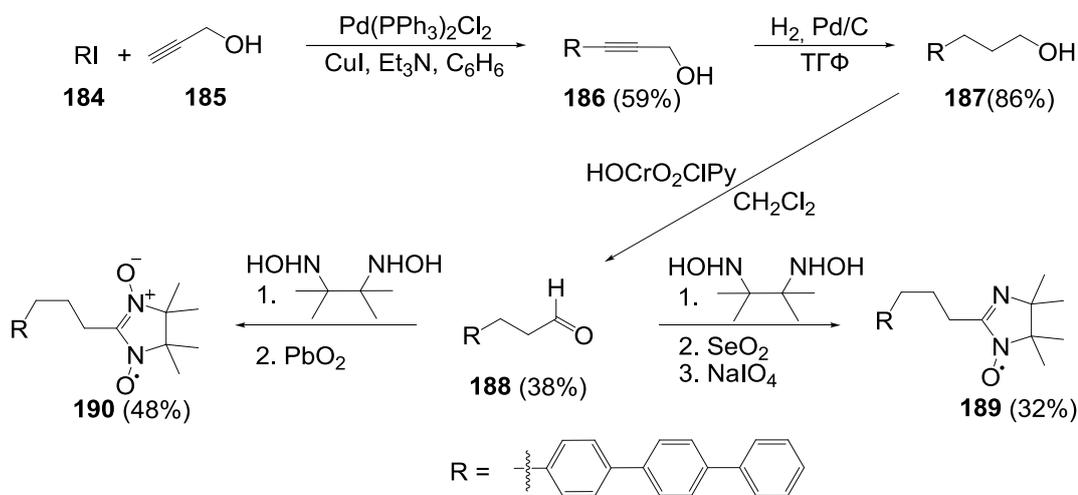


Схема 52

В другой работе также посвященной изучению фотоиндуцируемого спинового обмена, авторы использовали реакцию кросс-сочетания Негиши для построения разветвленной π -системы. После удаления триметилсилильной защиты, полученные гидроксиламины превращались в соответствующие нитронилнитроксильные радикалы и иминонитроксильные радикалы (Схема 53).

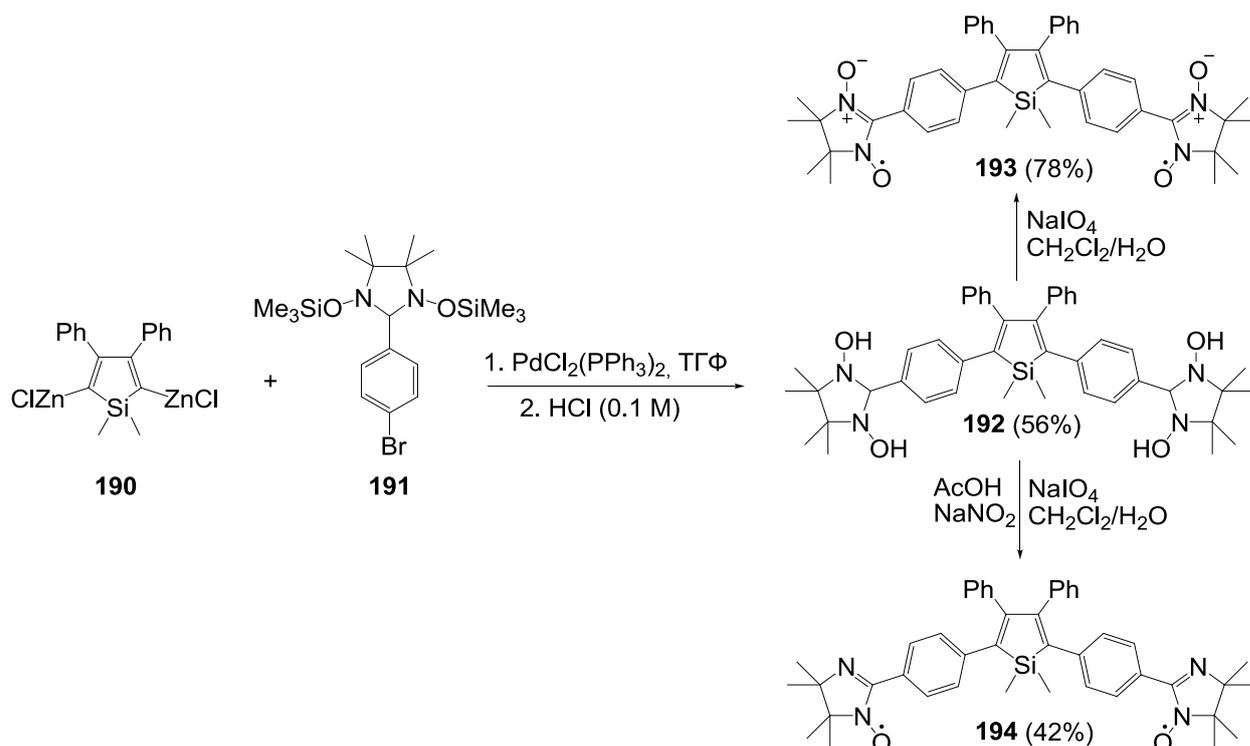
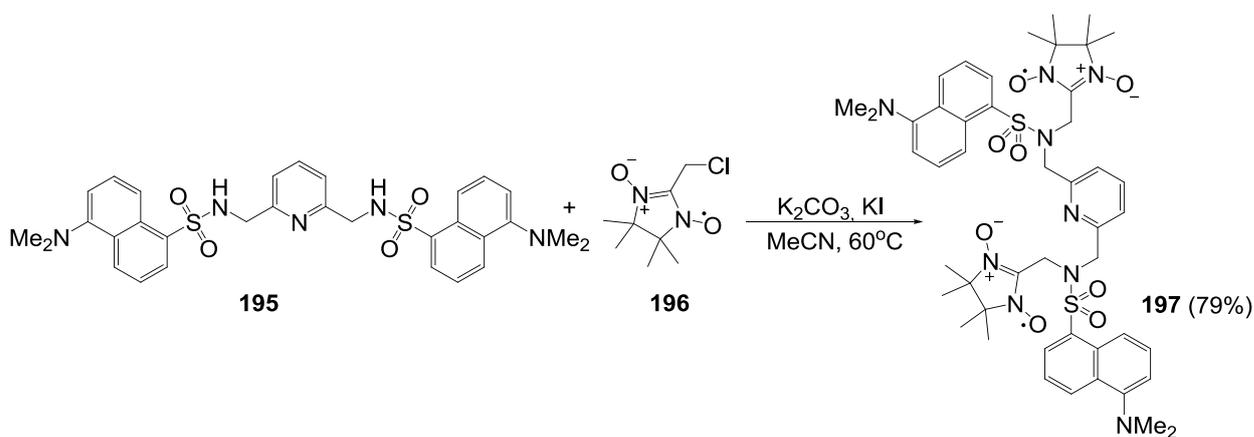


Схема 53

Крайне редко для синтеза профлуоресцентных радикалов ряда 2-имидазолина применяются другие методы. Так, в литературе имеется единичный пример⁷¹ синтеза профлуоресцентных радикалов с использованием нитронилнитроксильного радикала **196**, содержащего подвижный атом хлора, способный к замещению. Данный радикал вводился в реакцию с различными сульфонидами (Схема 54). В результате нуклеофильного замещения атома хлора происходило образование профлуоресцентных моно- и бирадикалов с высокими выходами. По всей видимости, данный метод не стал общедоступным ввиду сложности получения радикала **196**.



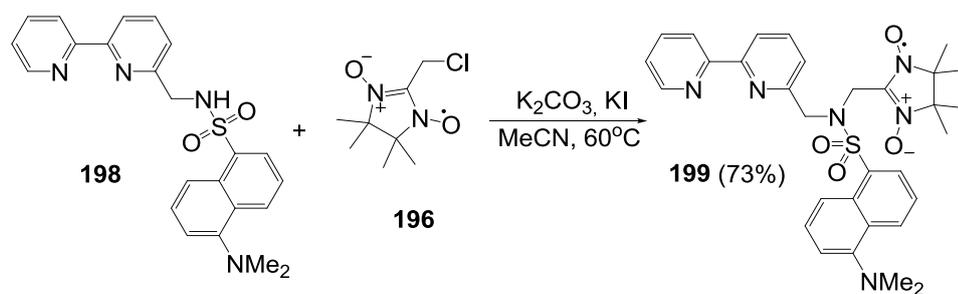


Схема 54

1.5.2. Производные 3-имидазолина и имидазолидина

Примеры синтеза профлуоресцентных радикалов ряда 3-имидазолина в литературе весьма немногочисленны. В работе⁷² авторы получили радикал путем конденсации гидросиламина с 4-йодбензальдегидом и последующим окислением образующегося продукта конденсации кислородом воздуха. Полученный радикал вводилось в реакцию Стефенса – Кастро с различными ацетилендами меди (Схема 55). Таким образом, авторам удалось получить ряд профлуоресцентных радикалов **203 а-в**, с высокими выходами.

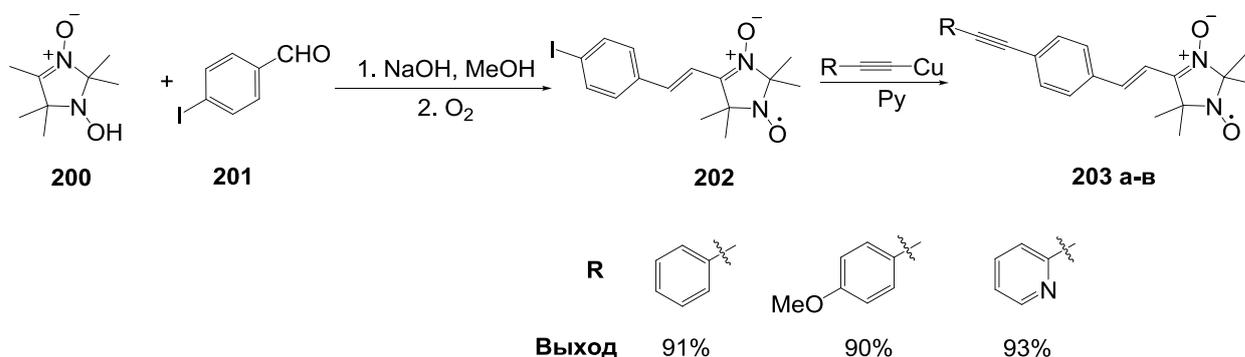


Схема 55

В другой работе⁷³ авторы также использовали реакцию конденсации гидросиламинов производных 3-имидазолина и 3-имидазолин-3-оксида с 1- и 2-нафтальдегидами (Схема 56). В дальнейшем, для изменения π-системы флуоресцентного фрагмента, в полученных соединениях восстанавливалась экзоциклическая двойная связь путем гидрирования на палладиевом катализаторе.

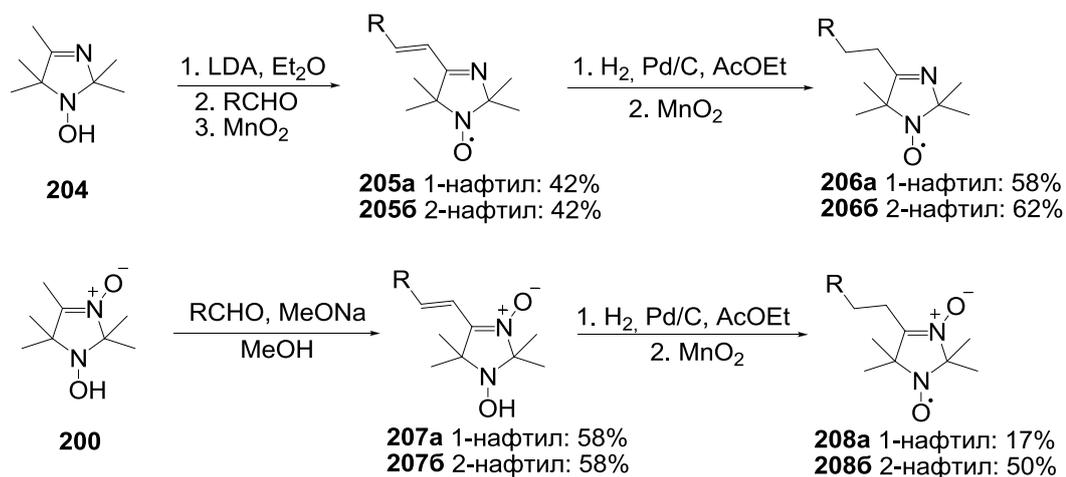


Схема 56

По синтезу профлуоресцентных радикалов ряда имидазолидина в литературе имеется всего две статьи. В обеих работах ключевой стадией синтеза является реакция нуклеофильного замещения подвижного атома галогена. Так в первой работе⁷⁴ авторами был получен радикал **202** посредством замещения атома брома в радикале **209** молекулой карбазола (Схема 57).

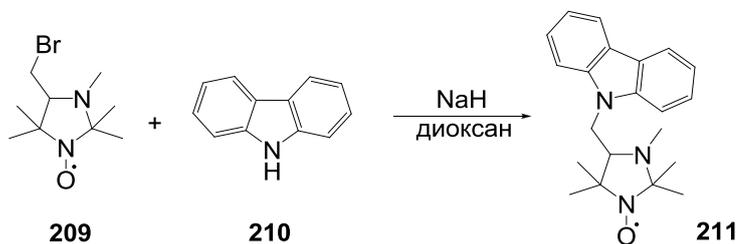


Схема 57

В другой работе^{75,76}, посвященной изучению влияния комплексообразования на квантовый выход профлуоресцентных радикалов, авторы синтезировали радикал **214** посредством замещения атома йода в молекуле радикала люминофором акридиновым оранжевым (Схема 58).

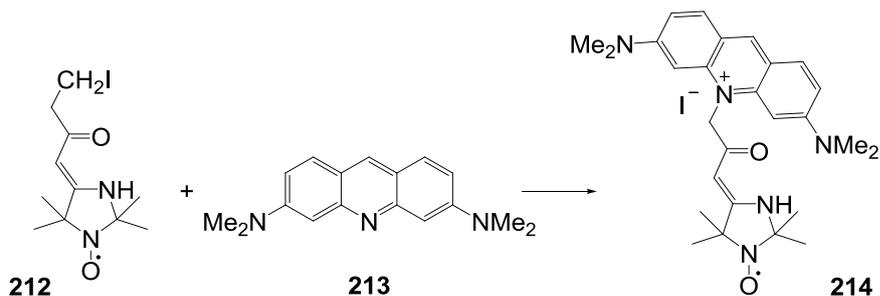


Схема 58

1.6. Заключение

Из приведенного выше обзора можно видеть, что к настоящему времени разработано не так много методик синтеза профлуоресцентных нитроксильных радикалов. По всей видимости, это может быть связано со сложностью получения новых функционально-замещенных нитроксильных радикалов, способных ковалентно связываться с различными флуорофорами. Тем не менее, использование таких реакций как ацилирование, кросс-сочетание, циклоприсоединение и нуклеофильное замещение позволяет синтезировать широкий спектр профлуоресцентных радикалов содержащих как различные флуоресцентные заместители, так и нитроксильные радикалы различной природы. Использование всевозможных реакций конденсации далеко не всегда приводит к удовлетворительным выходам целевых соединений, что может быть связано с деструкцией нитроксильной группы в процессе реакции.

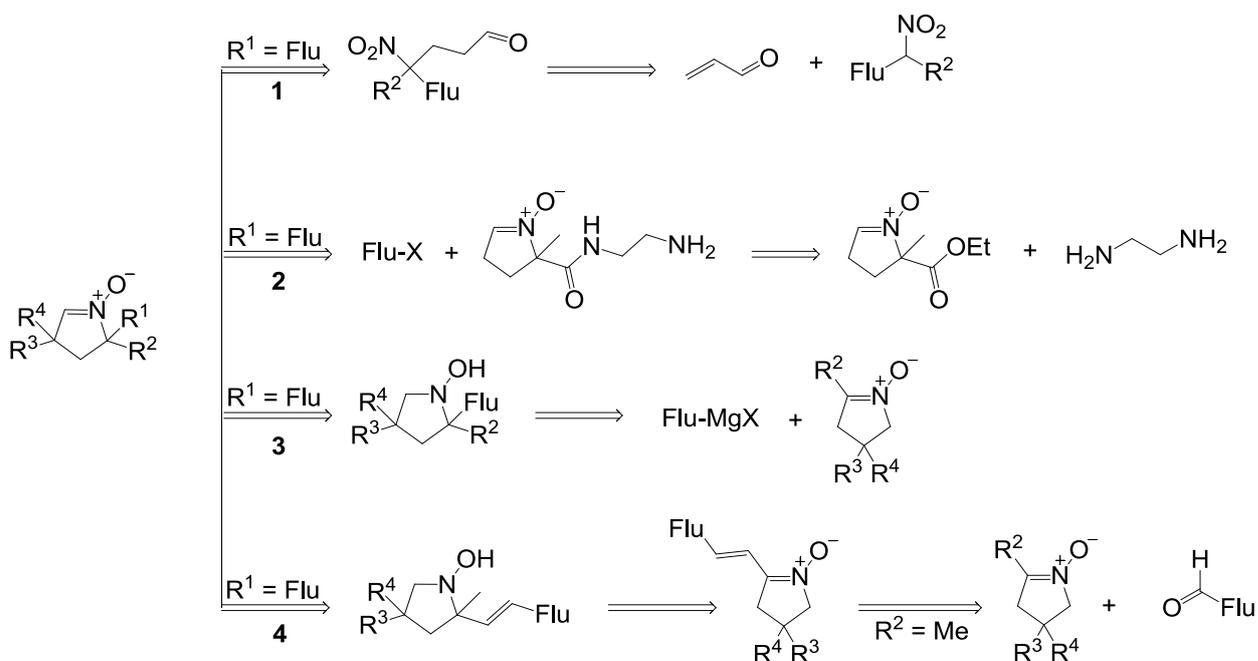
Хотя в литературе имеется небольшое количество работ, посвященных методам синтеза профлуоресцентных нитроксильных радикалов, с другой - количество работ, посвященных изучению применения данных соединений в смежных областях (биохимия, биофизика, химия полимерных соединений, токсикология и др.) весьма велико. Особенно бурно изучение применения профлуоресцентных радикалов развивается в последнее десятилетие. Все вышеизложенное указывает на особую актуальность разработки новых методик синтеза профлуоресцентных нитроксильных радикалов.

Глава 2. Синтез нитронов ряда пирролина и нитроксильных радикалов ряда пирролидина и имидазолидина, содержащих флуоресцентный заместитель (обсуждение результатов)

2.1. Методы синтеза нитронов ряда пирролина

Альдонитроны, производные пирролин-1-оксида являются самыми часто используемыми спиновыми ловушками. Их преимущество заключается в том, что образующийся спиновый аддукт гораздо более стабилен по сравнению другими аналогами (ациклические и циклические шестичленные нитроны), а также имеет более простой и легко интерпретируемый спектр ЭПР⁷⁷. Анализируя литературные данные, можно предложить несколько подходов к синтезу альдонитронов, производных пирролин-1-оксида, имеющих в своем составе необходимый флуоресцентный фрагмент. В настоящей работе было изучено четыре из них. Суть подхода **1** (Схема 59) состоит в восстановлении и последующей циклизации 1,4-нитроальдегидов^{78,79} (или их защищенных по альдегидной группе производных^{80,81}), уже имеющих флуоресцентную метку в составе молекулы. Второй подход к синтезу целевых альдонитронов заключается в модификации этоксикарбонильной группы известной спиновой ловушки – 2-этоксикарбонил-2-метил-3,4-дигидро-2*H*-пиррол-1-оксида (EMPO)⁸². Для реализации подходов **3** и **4** применяется модификация кетонитронов.

Подход **3** предполагает взаимодействие кетонитрона с реактивом Гриньяра, содержащим флуоресцентный фрагмент, с последующим окислением получаемого гидросиламина в новый альдонитрон⁸³. При реализации подхода **4**, флуоресцентная метка вводится реакцией конденсации аниона, генерируемого из метилзамещенного кетонитрона, и альдегида, содержащего флуоресцентную метку⁸⁴. Дальнейшее взаимодействие продукта конденсации с металлоорганическим соединением и окисление получаемого при этом гидросиламина должно приводить к целевому альдонитрону (Схема 59).



Flu - флуоресцентный заместитель

Схема 59

Таким образом, флуоресцентный фрагмент может быть введен на разных стадиях сборки пирролинового цикла.

2.2. Конденсация нитропроизводного, содержащего флуоресцентный фрагмент, с акролеином

При синтезе нитропроизводного для реализации подхода **1** в качестве исходного соединения был выбран этиловый эфир α -бром-(1-нафтил)уксусной кислоты **215**. Показано, что взаимодействие данного соединения с нитритом натрия в ДМФА в присутствии флороглюцина не приводит к образованию ожидаемого продукта – этилового эфира α -нитро-(1-нафтил)уксусной кислоты, хотя известно, что этиловый эфир α -бромфенилуксусной кислоты взаимодействует с нитритом натрия именно с образованием α -нитропроизводного в качестве основного продукта⁸⁵. Вместо этого основным продуктом реакции оказался этиловый эфир α -гидрокси-(1-нафтил)уксусной кислоты **217**. На первый взгляд, такое направление реакции представляется достаточно неожиданным, но, как известно, нитрит-анион является бидентатным нуклеофилом. По сравнению с фенильной группой, α -

нафтильная вызывает большие пространственные затруднения, вызванные влиянием атома водорода у C-8, затрудняющим реализацию переходного состояния по механизму S_N2 , в связи с чем, по-видимому, реакция замещения происходит по типу S_N1 , через образование устойчивого α -нафтильного катиона, либо стадия образования связи субстрат-нуклеофил происходит несколько медленнее, чем разрыв связи субстрат-уходящая группа. И в том и другом случае «жесткость» электрофильного центра - α -углеродного атома существенно увеличивается, что и приводит к его взаимодействию именно с атомом кислорода нитрит-аниона. Образующийся нитрит **216** при взаимодействии с флороглюцином образует гидроксипроизводное **217** (Схема 60). В спектре ЯМР 1H соединения **217** наблюдается синглетный сигнал при 3.66 м.д., отвечающий протону гидроксильной группы, и синглетный сигнал при 5.79 м.д., отвечающий атому водорода при асимметрическом центре, что совпадает с литературными данными.⁸⁶

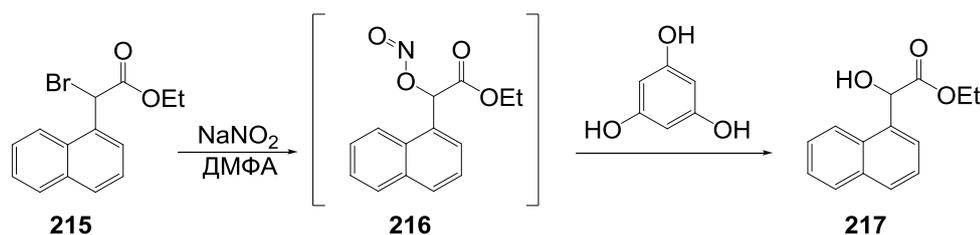


Схема 60

Ввиду того, что попытка нуклеофильного замещения атома брома нитрит-ионом в молекуле **215** закончилась неудачей, для синтеза спиновой ловушки, содержащей флуоресцентную группу в положении 2 гетероцикла, был предложен альтернативный вариант введения нитрогруппы, включающий использование цианогруппы в качестве предшественника сложноэфирной группы. По аналогии с известными литературными методиками⁸⁷ путем взаимодействия α -(1-нафтил)ацетонитрила **218a** с метилнитратом в присутствии основания, метилата натрия, была получена натриевая соль *аци*-нитропроизводного **219a**. Реакция соединения **219a** с акролеином в присутствии двукратного избытка уксусной кислоты при нагревании приводит к образованию соединения **220a**, однако полной

конверсии исходного соединения **219a** при этом добиться не удастся. Такой результат связан, очевидно, с хорошо известной обратимостью реакции присоединения по Михаэлю и с исключительной устойчивостью аниона в составе соли **219**. Увеличение времени реакции с 24 часов до 48 часов только снижает выход целевого продукта (Схема 61).

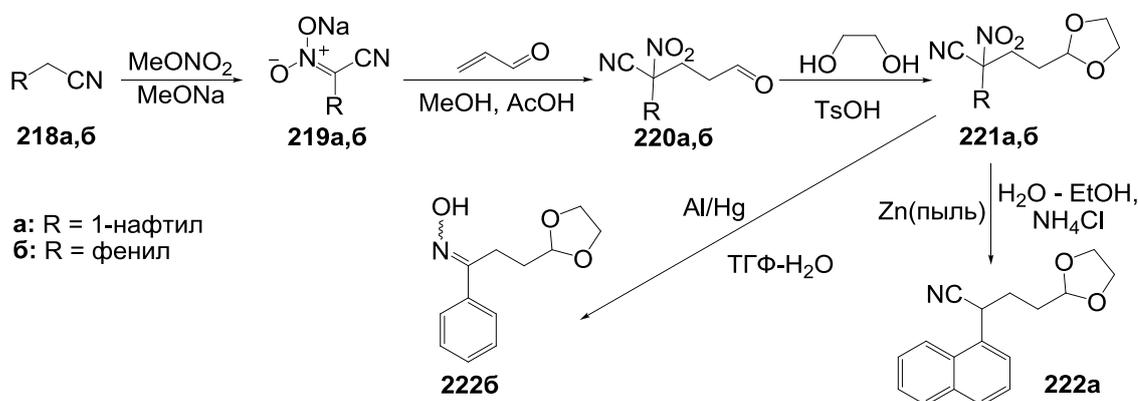


Схема 61

В отсутствие уксусной кислоты соединение **220a** не образуется. Этот факт может быть объяснено тем, что соединение **219a** в чистом виде является сильным основанием и вызывает полимеризацию акролеина. В спектре ЯМР ^1H соединения **220a** наблюдается уширенный сигнал протона при альдегидной группе при 9.85 м.д. В спектре ЯМР ^{13}C присутствуют, в частности, сигнал асимметрического атома углерода при 89.1 м.д. и атома углерода цианогруппы при 114.7 м.д. В ИК-спектре наблюдаются полосы

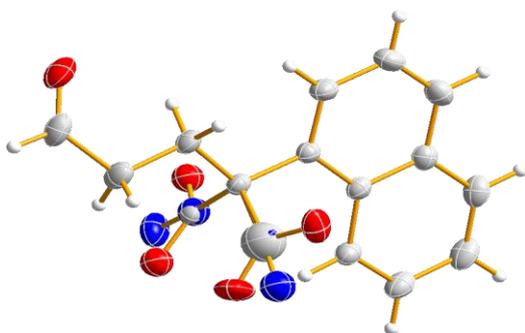


Рис. 1 Молекулярная структура 2-(1-нафтил)-2-нитро-5-оксобутилнитрила **220a**

поглощения при 1727 см^{-1} ($\text{C}=\text{O}$), 1576 см^{-1} (NO_2), при этом отсутствие полос, отвечающих колебанию цианогруппы, может быть объяснено геометрией молекулы, в результате чего данные колебания становятся запрещёнными по симметрии. Согласно данным элементного анализа, соединение имеет брутто-

формулу $C_{15}H_{12}N_2O_3$, что подтверждает строение соединения **220a**.

Строение соединения **220a** было также подтверждено данными рентгеноструктурного анализа (Рис. 1). Интересно отметить, что полученный кристалл соединения **220a** представляет собой смесь двух энантиомеров *R*- и *S*-конфигурации хирального центра в соотношении примерно 85:15. Разумеется, этот факт не свидетельствует о том, что реакция является энантиоселективной.

Последующее взаимодействие соединения **220a** с этиленгликолем в бензоле, в присутствии каталитических количеств *para*-толуолсульфокислоты приводит к образованию производного 1,3-диоксолана **221a**. В спектре ЯМР 1H соединения **221a** наблюдается мультиплет при 3.89 – 4.02 м.д., имеющий вид AA'BB' системы, который отвечает двум метиленовым группам диоксоланового цикла, уширенный триплет при 5.05 м.д., отвечающий протону при атоме С-2 в диоксолановом цикле. В спектре ^{13}C ЯМР наблюдаются сигналы атомов углерода двух экзоциклических метиленовых групп при 29.1 м.д. и 31.6 м.д., сигналы атомов углерода метиленовых групп диоксоланового цикла при 65.11 м.д. и 65.14 м.д., сигнал ассиметрического атома углерода при 89.4 м.д., сигнал С-2 диоксоланового цикла при 102.2 м.д. и сигнал углерода цианогруппы при 114.7 м.д. В ИК-спектре наблюдается полоса поглощения при 1571 см^{-1} (NO_2), однако, как и в случае исходного соединения **220a** отсутствуют полосы колебания, отвечающие цианогруппе. Брутто-формула соединения **221a**, $C_{17}H_{16}N_2O_4$, согласуется с данными элементного анализа.

Последующее восстановление соединения **221a** по обычной методике цинковой пылью в водно-этанольной среде в присутствии хлористого аммония⁸⁸ по данным спектров ЯМР приводит не к ожидаемому восстановлению нитрогруппы, а к ее гидрогенолизу с образованием 4-(1,3-диоксолан-2-ил)-2-(1-нафтил) бутилнитрила **222a**. Так, в спектре ЯМР 1H соединения **222a** наблюдается мультиплет при 3.81 – 3.95 м.д., имеющий вид AA'BB' системы, который отвечает двум метиленовым группам

диоксоланового цикла, дублет дублетов при 4.69 м.д., протона при асимметрическом атоме углерода, уширенный триплет при 4.91 м.д., протона при С-2 диоксоланового цикла. В спектре ЯМР ^{13}C наблюдаются, в частности, сигналы атома углерода двух экзоциклических метиленовых групп при 28.9 и 31.0 м.д., сигнал асимметрического атома углерода при 34.1 м.д., сигналы атомов углерода метиленовых групп диоксоланового цикла при 64.95 и 65.02 м.д., сигнал С-2 диоксоланового цикла при 103.5 м.д. и сигнал атома углерода цианогруппы при 121.0 м.д.

Отщепление нитрогруппы из соединения **221a** может быть объяснено следующей схемой⁸⁹.

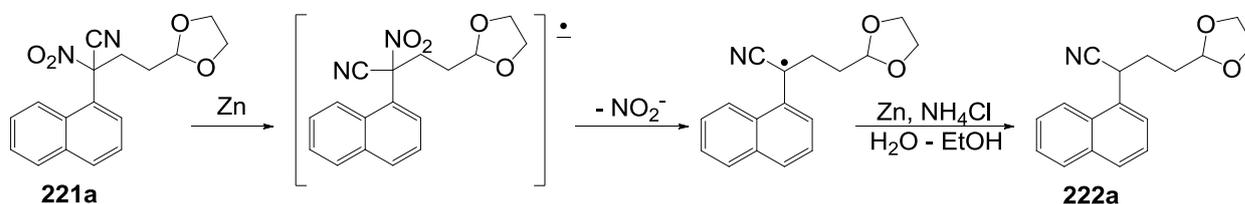


Схема 62

Вместо обычного двухэлектронного восстановления нитрогруппы с последующим протонированием дианиона и последующей дегидратацией происходит одноэлектронное восстановление с образованием анион-радикала. Затем происходит его быстрый распад с отщеплением нитрит-аниона, ведущий к образованию устойчивого резонансно-стабилизированного углерод-центрированного радикала (Схема 62). Далее происходит восстановление этого радикала и последующее протонирование с образованием конечного продукта – нитрила **222a**.

Поскольку при восстановлении нитросоединения **221a** цинковой пылью происходит гидрогенолиз нитрогруппы, был предложен другой подход к ее восстановлению. В качестве стартового модельного соединения был выбран более доступный фенилацетонитрил, синтез натриевой соли *аци*-нитропроизводного **219б** осуществлен согласно литературной методике⁹⁰. Аналогично соединению **220a**, из соединения **219б** при взаимодействии его с акролеином в метаноле в присутствии уксусной кислоты был получен 1,4-нитроальдегид **220б**. В спектре ЯМР ^1H соединения **220б** наблюдается

уширенный сигнал протона альдегидной группы при 9.73 м.д. В спектре ЯМР ^{13}C присутствуют сигналы асимметрического атома углерода при 91.3 м.д. и атома углерода цианогруппы при 114.1 м.д. В ИК-спектре наблюдаются полосы поглощения при 1725 см^{-1} ($\text{C}=\text{O}$), 1570 см^{-1} (NO_2) и отсутствует полоса поглощения цианогруппы. Соединение **2206**, как и многие другие алифатические нитросоединения⁹¹, при ионизации электронным ударом образует крайне нестабильный молекулярный ион, который претерпевает быструю деструкцию, что делает невозможным его детектирование масс-спектрометрически. Поэтому в масс-спектре высокого разрешения соединения **2206** из характерных ионов наблюдается более стабильный ион $[\text{M}-\text{NO}_2]^+$ с $m/z = 172.1$.

При взаимодействии соединения **2206** с этиленгликолем в бензоле, в присутствии каталитических количеств *para*-толуолсульфокислоты было получено производное 1,3-диоксолана **2216**. В спектре ЯМР ^1H соединения **2216** наблюдается, в частности, мультиплет при 3.81 – 3.97 м.д., имеющий вид $\text{AA}'\text{BB}'$ системы двух метиленовых групп диоксоланового цикла, уширенный триплет при 4.94 м.д., протона при атоме С-2 в диоксолановом цикле. В спектре ^{13}C ЯМР наблюдаются сигналы атомов углерода двух экзоциклических метиленовых групп при 29.1 м.д. и 32.0 м.д., сигналы атомов углерода метиленовых групп диоксоланового цикла при 65.16 м.д. и 65.19 м.д., сигнал атома С-2 диоксоланового цикла при 102.2 м.д. и сигнал атома углерода цианогруппы при 114.3 м.д. В ИК-спектре наблюдается полоса поглощения при 1569 см^{-1} (NO_2). Как и в случае с соединением **2206**, в масс-спектре высокого разрешения соединения **2216** отсутствует сигнал молекулярного иона, а присутствует сигнал иона $[\text{M}-\text{NO}_2]^+$ с $m/z = 216.1$. Однако при использовании техники электро-спрея, для соединения **2216** была рассчитана масса иона $[\text{M}+\text{Na}]$, которая составила 285.0846.

При восстановлении соединения **2216** амальгамой алюминия во влажном ТГФ, вместо ожидаемого гидроксиламина из реакционной смеси было выделено соединение **2226**. Образование соединения **2226**, вероятно,

происходит в два этапа: на первом происходит восстановление нитрогруппы до гидроксиламиногруппы, на втором происходит быстрое элиминирование молекулы циановодорода с образованием оксима **2226** (Схема 63).

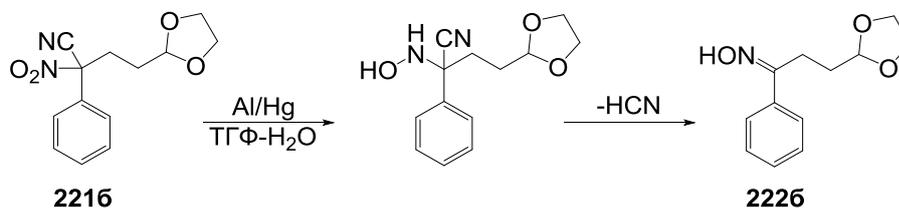


Схема 63

Полученный продукт является нестабильным соединением, поэтому он был охарактеризован только спектрами ЯМР ^1H и ^{13}C . В спектре ЯМР ^1H соединения **2226** наблюдается уширенный триплет при 4.82 м.д., протона при атоме С-2 в диоксолановом цикле и уширенный синглет при 9.61 м.д., протона гидроксильной группы. В спектре ^{13}C ЯМР наблюдаются сигналы атомов углерода двух экзоциклических метиленовых групп при 29.5 м.д. и 30.4 м.д., сигналы атомов углерода метиленовых групп диоксоланового цикла при 64.57 м.д. и 64.62 м.д. и сигнал атома С-2 диоксоланового цикла при 103.0 м.д.

Попытки модифицировать цианогруппу в соединении **2216** в сложноэфирную путем взаимодействия с метанолом в присутствии триэтиламина либо гидроксида калия, а также в амидоксимную группу при взаимодействии с гидрохлоридом гидроксилamina, либо в карбоксильную при взаимодействии с водным раствором гидроксида калия, приводили к осмолению реакционной смеси. Образование амида при взаимодействии соединения **2216** с гидроксидом натрия в присутствии пероксида водорода в метаноле также не наблюдалось, из реакционной смеси было выделено только исходное соединение. Все это связано, по всей видимости, с тем, что нитрильная группа находится при третичном атоме углерода и рядом с ней находятся объемные заместители, затрудняющие подход нуклеофильных агентов.

2.3. Модификация сложноэфирной группы в составе ЕМРО

Как упоминалось выше, синтез новых альдонитронов, содержащих флуоресцентный заместитель, возможен также путем модификации уже известных нитронов. В качестве исходного соединения для данного способа синтеза спиновых ловушек был выбран 2-этоксикарбонил-2-метил-3,4-дигидро-2*H*-пиррол-1-оксид (ЕМРО). Выбор данного соединения был обусловлен двумя факторами, во-первых, эта спиновая ловушка обладает сравнительно высокой константой скорости реакции спинового захвата с различными типами активных радикалов^{92,93}, во-вторых, сложноэфирная группа представляет собой весьма подходящую группу для дальнейшей химической модификации.

При взаимодействии 2-этоксикарбонил-2-метилпирролин-*N*-оксида **223** с десятикратным избытком этилендиамина в метаноле образуется (2-аминоэтил)амид 2-метил-1-окси-3,4-дигидро-2*H*-пиррол-2-карбоновой кислоты **224**. Дальнейшее взаимодействие соединения **224** с 2,4-динитрофторбензолом в присутствии триэтиламина приводит к образованию соединения **225a** (Схема 64).

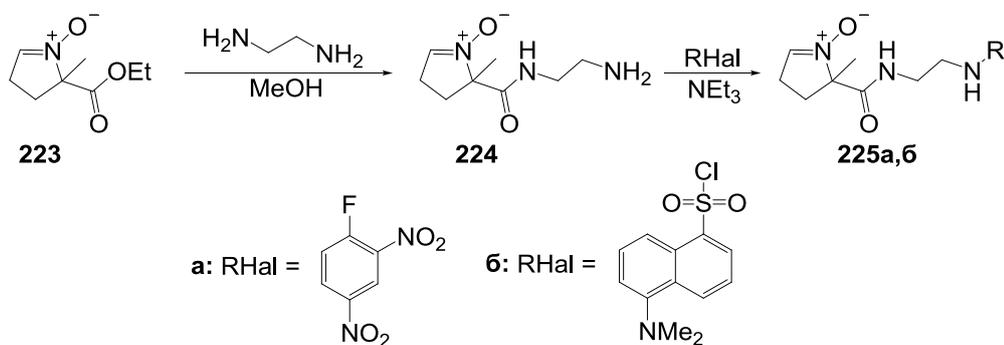


Схема 64

В спектре ЯМР ¹H соединения **224** наблюдаются синглетный сигнал протонов метильной группы при 1.68 м.д., триплет при 6.97 м.д., протона при С-2 пирролинового цикла, и уширенный синглет при 8.61 м.д., атома водорода при атоме азота амидной группы. В спектре ЯМР ¹³C наблюдаются сигнал при 137.3 м.д., атома С-2 пирролинового цикла, и сигнал при 171.0 м.д., атома углерода амидной группы. В ИК-спектре наблюдаются полосы

поглощения при 3327см^{-1} (N–H) и 1660 см^{-1} (C=O). Брутто-формула соединения **224** и его молекулярная масса доказаны с помощью масс-спектра высокого разрешения.

В спектре ЯМР ^1H соединения **225a** наблюдаются, в частности, сигнал протонов метильной группы в виде синглета при 1.67 м.д., уширенный сигнал в виде синглета при 6.96 м.д., от протона при атоме C-2 пирролинового цикла, и уширенные сигналы при 8.70 и 8.95 м.д. протонов при атомах азота amino- и амидной групп. В ИК-спектре наблюдаются полосы поглощения при 3359см^{-1} (N–H) и 1676 см^{-1} (C=O), 1607 см^{-1} (C=N), 1524 см^{-1} (NO_2).

Хотя соединение **225a** не обладает флуоресценцией, однако факт его образования указывает на принципиальную возможность синтеза целевых спиновых ловушек путём использования на последней стадии синтеза флуоресцентной метки, имеющей подвижный атом галогена.

Таким образом, в аналогичных условиях нами была проведена реакция соединения **224** с дансилхлоридом (5-(диметиламино)нафталин-1-сульфонил хлоридом) – соединением, многие производные которого обладают сильной флуоресценцией^{94,95}. В спектре ЯМР ^1H синтезированного соединения **225b** наблюдаются синглетный сигнал протонов метильной группы при 1.55 м.д., синглетный сигнал протонов диметиламиногруппы при 2.83 м.д. и триплет при 7.04 м.д., протона при нитронном атоме углерода. В спектре ЯМР ^{13}C наблюдаются сигнал при 23.6 м.д., атома углерода метильной группы, сигнал при 45.5 м.д., атомов углерода диметиламиногруппы, сигнал при 138.8 м.д., атома углерода нитронной группы и сигнал при 171.3 м.д., атома углерода амидной группы. В ИК-спектре наблюдаются полосы поглощения при 3396см^{-1} (N–H) и 1669 см^{-1} (C=O), 1542 см^{-1} (C=N), 1320 см^{-1} (S=O). Брутто-формула соединения **225b** и его молекулярная масса согласуются с данными масс-спектра высокого разрешения. Для соединения **225b** показано наличие флуоресценции: так, 10^{-5} М раствор в хлороформе имеет максимум

поглощения при $\lambda_{\max} = 342$ нм, и максимум испускания при $\lambda_{\max} = 495$ нм, что соответствует сине-зеленой области видимого спектра.

2.4. Взаимодействие нитронов с реактивами Гриньяра, содержащими флуоресцентный фрагмент

Известно, что нитроны легко вступают в реакции с реактивами Гриньяра с образованием гидросиламинов⁹⁶, которые, в свою очередь, при наличии двух атомов водорода в соседнем с гидросиламиногруппой положении, могут быть окислены в соответствующий новый альдонитрон⁹⁷. Таким образом, представляется удобным введение флуоресцентной группы в пирролиновый цикл вышеописанным методом с использованием реактива Гриньяра как реагента, содержащего флуоресцентную метку.

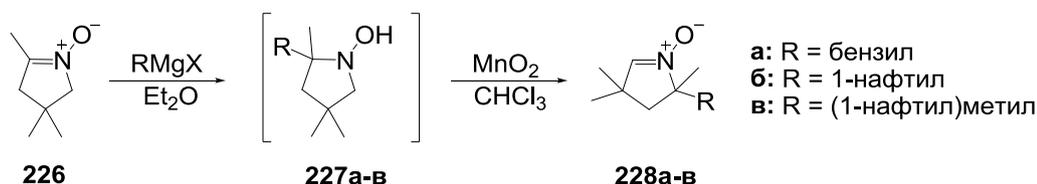


Схема 65

В качестве модельного реактива Гриньяра был выбран бензилмагнийхлорид (Схема 65). Его взаимодействие с нитроном **226** приводит к образованию соответствующего гидросиламина **227а**, который в дальнейшем без выделения был окислен диоксидом марганца в нитрон **228а**. В спектре ЯМР ¹Н соединения **228а** наблюдаются синглетные сигналы протонов трёх метильных групп при 0.28 м.д., 1.01 м.д. и 1.48 м.д. и синглетный сигнал протона при атоме углерода нитронной группы при 6.42 м.д. В спектре ЯМР ¹³С соединения **228а** наблюдаются сигналы метильных групп при 26.8 м.д., 27.9 м.д. и 29.3 м.д. и сигнал атома углерода нитронной группы при 142.1 м.д. В ИК-спектре наблюдается полоса поглощения при 1581 см⁻¹, отвечающая колебанию связи С=N нитронной группы. Брутто-формула соединения **228а** и его молекулярная масса согласуются с данными масс-спектра высокого разрешения.

При взаимодействии нитрона **226** с 1-нафтилмагнийбромидом реакция присоединения реактива Гриньяра по нитронной функции не происходит. По

всей видимости, ввиду стерических препятствий, реактив Гриньяра взаимодействует не с нитронной функцией, а с метильной группой в положении 2 пиролинового цикла. При этом происходит реакция переметаллирования, с образованием продуктов самоконденсации нитрона⁹⁸. Однако, использование реактивов Гриньяра с объемным заместителем, удаленным от реакционного центра (как, например, 1-нафтилметилмагнийхлорид) позволяет снять стерические затруднения и приводит к образованию продуктов присоединения реактивов Гриньяра к нитронной группе. Так, при обработке нитрона **226** 1-нафтилметилмагнийхлоридом был получен гидроксилламин **227в**, который впоследствии гладко окислялся диоксидом марганца в нитрон **228в**. В спектре ЯМР ¹H соединения **228в** наблюдаются синглетные сигналы протонов трёх метильных групп при 0.02 м.д., 0.95 м.д. и 1.60 м.д. соответственно и синглетный сигнал протона при атоме углерода нитронной группы при 6.46 м.д. В спектре ЯМР ¹³C соединения **228в** наблюдаются сигналы атомов углерода метильных групп при 26.7 м.д., 28.4 м.д. и 29.2 м.д. и сигнал атома углерода нитронной группы при 142.0 м.д. В ИК-спектре наблюдается полоса поглощения при 1581 см⁻¹ колебаний связи C=N нитронной группы. Брутто-формула соединения **228в** и его молекулярный вес согласуются с данными масс-спектра высокого разрешения.

Интересной особенностью соединений **228а,в** является тот факт, что метильная группа при атоме углерода С-4 пиролинового цикла испытывает сильный сдвиг в область слабого поля в спектрах ЯМР ¹H, что связано с анизотропным влиянием ароматической системы. Так, данная метильная группа в соединении **228а** имеет химсдвиг 0.28 м.д., а в соединении **228в** – 0.02 м.д.

Показано наличие флуоресценции для раствора нитрона **228в**. Так, 10⁻⁵ М раствор в хлороформе имеет максимум поглощения при $\lambda_{\max} = 282$ нм, и максимум испускания при $\lambda_{\max} = 338$ нм.

2.5. Конденсация нитронов с альдегидами, содержащими флуоресцентный фрагмент

Согласно литературным данным, нитроны, содержащие протоны у α -углеродного атома под действием оснований, способны к обратимому депротонированию, причем легче это происходит с соединениями, содержащими экзоциклическую метильную группу в α -положении нитронной группы^{84,99}. Таким образом, одним из способов введения флуоресцентного фрагмента может оказаться реакция конденсации, например, с альдегидами, имеющими необходимую флуоресцентную группу. Целевой альдонитрон может быть получен дальнейшей модификацией полученного продукта конденсации по двум направлениям. (Схема 66).

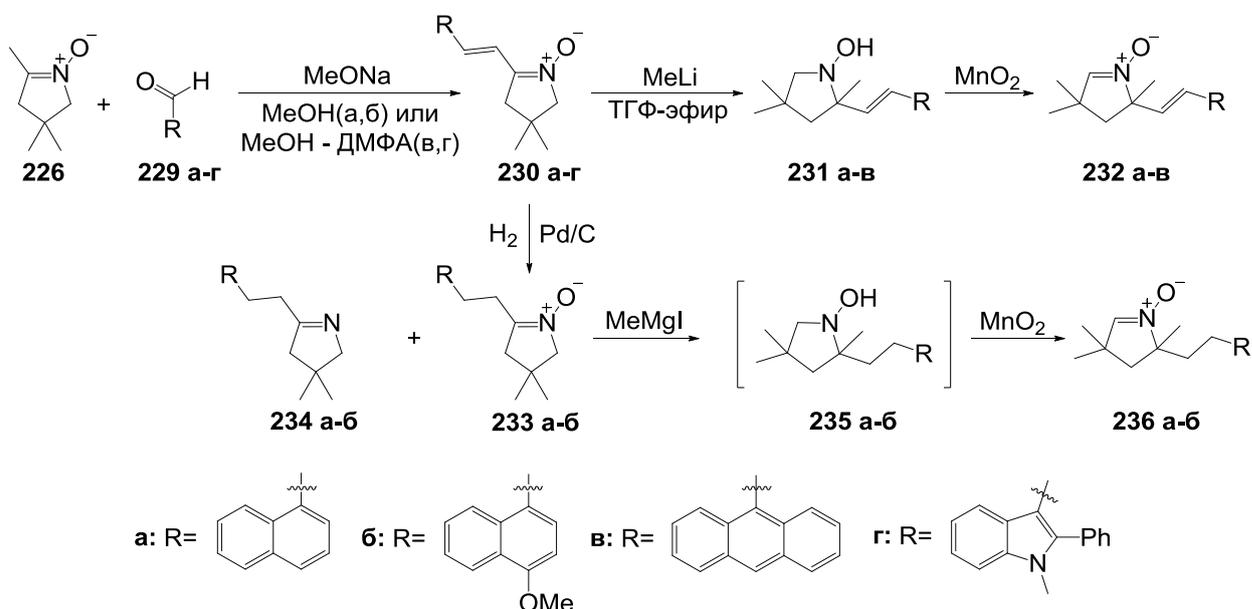


Схема 66

При взаимодействии нитрона **226** с рядом ароматических альдегидов **229а-г** в присутствии метилата натрия в качестве основания был получен ряд продуктов конденсации – кетонитронов **230а-г**. В спектрах ЯМР ¹Н соединений **230 а-г** наблюдаются сигналы протонов двух метильных групп в виде синглета при 1.26 м.д. (**230а**), 1.24 м.д. (**230б**), 1.33 м.д. (**230в**) и 1.16 м.д. (**230г**), сигналы протонов двух метиленовых групп в виде синглетов при 2.81 м.д. и 3.85 м.д. для **230а**, 2.77 м.д. и 3.83 м.д. для **230б**, 2.92 м.д. и 3.93 м.д. для **230в** и 2.49 м.д. и 3.76 м.д. для **230г**. В спектрах ЯМР ¹³С соединений

230а-г наблюдаются сигналы атомов углерода метильных групп при 28.3 м.д. (**230а**), 28.3 м.д. (**230б**), 28.5 м.д. (**230в**) и 28.3 м.д. (**230г**), сигнал

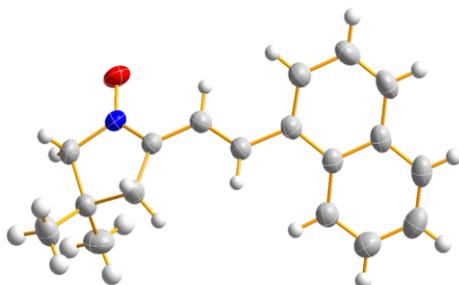


Рис. 2 Молекулярная структура (*E*)-3,3-диметил-5-(2-(1-нафтил)винил)-3,4-дигидро-2*H*-пиррол 1-оксида **230а**

четвертичного атома углерода пирролинового цикла при 32.9 м.д. (**230а**), 32.9 м.д. (**230б**), 33.0 м.д. (**230в**) и 38.5 м.д. (**230г**) и сигнал атома углерода нитронной группы при 143.9 м.д. (**230а**), 144.3 м.д. (**230б**), 144.2 м.д. (**230в**) и 145.3 м.д. (**230г**). В ИК-спектре наблюдается полоса поглощения, отвечающая колебаниям связи C=N при 1539 см⁻¹ для **230а**, при 1578 см⁻¹ для **230б**, при 1540 см⁻¹ для **230в** и 1606 см⁻¹ для **230г**. Брутто-формулы и молекулярные масса соединений **230а-г** согласуются с данными масс-спектрометрии высокого разрешения и данными элементного анализа. Структуры соединений **230а** и **230г** были подтверждены также с помощью РСА.

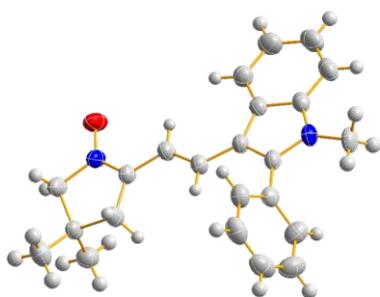


Рис. 3 Молекулярная структура (*E*)-3,3-Диметил-5-(2-(1-метил-2-фенил-индолил-3)винил)-3,4-дигидро-2*H*-пиррол 1-оксида **230г**

Показано наличие флуоресценции для растворов нитронов **230а-г**. Так, 10⁻⁵ М растворы в хлороформе имеет максимумы поглощения при $\lambda_{\text{max}} = 301$ нм (**230а**), 324 нм (**230б**), 371 нм (**230в**), 256 нм (**230г**) и максимум испускания при $\lambda_{\text{max}} = 366$ нм (**230а**), 413 нм (**230б**), 447 нм (**230в**), 383 нм и 403 нм (**230г**).

Для превращения полученных сопряженных кетонитронов **230а-г** в альдонитроны, которые являлись бы более эффективными спиновыми ловушками, необходимо было превратить соединения **230а-г** в 2,2-дизамещенные производные *N*-гидроксипирролидина. Впоследствии данные производные, в свою очередь, могут быть окислены в целевые альдонитроны. Ввиду того, что соединения **230а-г** по своей структуре изоэлектронны α,β -

ненасыщенным карбонильным соединениям, логично было бы ожидать, что взаимодействие их с реактивами Гриньяра может происходить преимущественно как 1,4-присоединение. Для предотвращения образования продуктов 1,4-присоединения использовались литийорганические соединения. Так при взаимодействии нитронов **230а-в** с метиллитием в смеси ТГФ-эфир были получены гидросиламины **231а-в**. В спектре ЯМР ^1H соединения **231а** наблюдается сигнал протонов двух метильных групп при 1.13 м.д. и сигнал протонов метильной группы при 1.45 м.д., два сигнала в виде дублетов при 6.54 и 7.22 м.д. с константой $J_{\text{H,H}}^3 = 15.4$ Гц, отвечающие *транс*-расположению протонов при двойной связи. В спектре ЯМР ^{13}C соединения **231а** наблюдаются сигналы атомов углерода метильных групп при 30.9 и 31.1 м.д., сигналы четвертичных атомов углерода при 33.2 и 69.1 м.д. В ИК-спектре наблюдается полоса поглощения при 3227 см^{-1} , отвечающая колебаниям связи О–Н. Брутто-формула и молекулярная масса соединения **231а** согласуются с данными масс-спектрометрии высокого разрешения. В виду лёгкости окисления гидросиламины **231б** и **231в** в индивидуальном виде не выделялись. Дальнейшим окислением гидросиламинов **231а-в** диоксидом марганца были получены нитроны **232а-в**. В спектре ЯМР ^1H соединений **232а-в** наблюдается АВ-система при 2.28 м.д. (**232а**), 2.27 м.д. (**232б**) и 2.35 (**232в**), образованная двумя протонами метиленовой группы, а также сигнал в виде дублета от одного из *транс*-расположенных протонов при двойной связи при 6.45 м.д. (**232а**), 6.37 м.д. (**232б**) и 6.22 (**232в**) и сигнал в виде синглета от протона при атоме углерода нитронной группы при 6.77 м.д. (**232а**), 6.76 (**232б**) и 6.99 (**232в**). В спектре ЯМР ^{13}C соединений **232а-в** наблюдаются сигналы трёх метильных групп при 26.4 м.д., 28.0 м.д. и 28.5 м.д. для **232а**, при 26.5 м.д., 28.1 м.д. и 28.5 м.д. для **232б** и при 25.6 м.д., 28.0 м.д. и 28.3 м.д. для **232в**, сигналы двух четвертичных атомов углерода при 38.8 м.д. и 78.4 м.д. для **232а**, при 38.8 м.д. и 78.5 м.д. для **232б** и при 39.0 м.д. и 78.2 м.д. для **232в**, а также сигнал атома углерода нитронной группы при 141.3 м.д. (**232а**), 141.3 м.д. (**232б**) и

143.2 м.д. (**232в**). В ИК-спектре наблюдается, в частности, полоса поглощения колебаний связи C=N при 1580 см⁻¹ (**232а**), при 1575 см⁻¹ (**232б**) и при 1541 см⁻¹ (**232в**). Брутто-формула и молекулярный вес соединений **232а-в** согласуются с данными масс-спектров высокого разрешения. Показано наличие флуоресценции для растворов нитронов **232а-в**. Так, 10⁻⁵ М растворы в хлороформе имеет максимумы поглощения при λ_{max} = 300 нм (**232а**), 318 нм (**232б**), 372 нм (**232в**) и максимум испускания при λ_{max} = 359 нм (**232а**), 387 нм (**232б**), 435 нм (**232в**).

Другим методом, позволяющим избежать образования продуктов 1,4-присоединения к сопряжённому нитрону, является восстановление двойной экзоциклической связи C=C. При восстановлении нитронов **230а-б** водородом при атмосферном давлении в присутствии катализатора – палладия на угле – происходит образование нитронов **233а-б**. Помимо целевых нитронов из реакционной смеси были выделены также минорные продукты - пирролины **234а-б**, образующиеся, вероятно, в результате сопряженного 1,5-присоединения водорода и последующей дегидратации⁷³. В виду возможности восстановления антраценового ядра водородом при атмосферном давлении в производные 9,10-дигидроантрацена¹⁰⁰, соединение **230в** в данную реакцию не вовлекалось. В спектре ЯМР ¹H соединений **233а-б** наблюдаются сигнал в виде синглета от протонов двух метильных групп при 0.94 м.д. (**233а**) и 0.93 м.д. (**233б**) и два сигнала в виде триплетов при 2.87 м.д. и 3.27 м.д. (**233а**) и 2.79 м.д. и 3.19 м.д. (**233б**), протонов двух метиленовых групп восстановленного фрагмента. В спектре ЯМР ¹³C соединений **233а-б** наблюдаются сигнал атомов углерода двух метильных групп при 28.1 м.д. (**233а**) и 27.9 м.д. (**233б**), сигнал четвертичного атома углерода пирролинового цикла при 32.3 м.д. (**233а**) и 32.2 (**233б**) и сигнал атома углерода нитронной группы при 151.3 м.д. (**233а**) и 149.8 м.д. (**233б**). В ИК-спектре наблюдается полоса поглощения, отвечающая колебаниям связи C=N, при 1597 см⁻¹ (**233а**) и 1587 см⁻¹ (**233б**). Брутто-формула и молекулярная масса соединений **233а-б** согласуются с данными масс-спектрометрии

высокого разрешения. Показано наличие флуоресценции для растворов нитронов **233а-б**: так, 10^{-5} М растворы в хлороформе имеет максимумы поглощения при $\lambda_{\max} = 283$ нм (**233а**), 302 нм (**233б**) и максимум испускания при $\lambda_{\max} = 337$ нм (**233а**), 357 нм (**233б**). В спектре ЯМР ^1H соединений **234а-б** наблюдаются сигнал протонов двух метильных групп в виде синглета при 1.08 м.д. (**234а**) и 1.05 м.д. (**234б**) и два мультиплетных сигнала в области 2.67 – 2.74 м.д. и 3.35 – 3.42 м.д. для **234а** и 2.69 – 2.74 м.д. и 3.24 – 3.29 м.д. для **234а**, протонов двух метиленовых групп. В спектре ЯМР ^{13}C соединений **234а-б** наблюдаются сигнал атомов углерода двух метильных групп при 28.1 м.д. (**234а**) и 27.9 м.д. (**234б**), сигнал четвертичного атома углерода пирролинового цикла при 38.4 м.д. (**234а**) и 38.1 (**234б**) и сигнал атома углерода иминогруппы при 177.3 м.д. (**234а**) и 179.4 м.д. (**234б**). В ИК-спектре наблюдается полоса поглощения, отвечающая колебаниям связи $\text{C}=\text{N}$, при 1639 см^{-1} (**234а**) и 1640 см^{-1} (**234б**). Брутто-формулы и молекулярные массы соединений **234а-б** согласуются с данными масс-спектрометрии высокого разрешения.

Дальнейшая модификация нитронов **233а-б** в целевые альдонитроны включала их взаимодействие с метилмагниййодидом с образованием соответствующих гидроксиламинов, которые, в свою очередь, в виду лёгкости окисления, без выделения и очистки окисляли диоксидом марганца в целевые соединения **236а-б**. Стоит при этом отметить, что модификация продуктов конденсации **230а-б** двумя различными способами позволяет получить целевые нитроны, имеющие различные флуоресцентные фрагменты.

В спектре ЯМР ^1H соединений **236а-б** наблюдаются сигналы протонов трёх метильных групп в виде синглетов при 1.26 м.д., 1.28 м.д. и 1.54 м.д. для **236а** и при 1.26 м.д., 1.28 м.д. и 1.53 м.д. для **236б**, сигнал протона альдонитронной группы в виде синглета при 6.73 м.д. (**236а**) и 6.79 м.д. (**236б**). В спектре ЯМР ^{13}C соединений **236а-б** наблюдаются сигналы атомов углерода метильных групп при 28.6 м.д., 29.1 м.д. и 39.8 м.д. для **236а**, при

28.5 м.д., 29.0 м.д. и 39.9 м.д. для **236б**, сигналы двух четвертичных атомов углерода пирролинового цикла при 38.1 м.д. и 77.3 м.д для **236а** и при 38.3 м.д. и 77.5 м.д для **236б**, и сигнал атома углерода нитронной группы при 141.2 м.д (**236а**) и при 142.1 (**236б**). В ИК-спектре наблюдается характеристическая полоса, отвечающая колебаниям связи C=N, при 1577 см⁻¹ (**236а**) и при 1589 см⁻¹ (**236б**). Брутто-формулы и молекулярная массы соединений **236а-б** согласуются с данными масс-спектрометрии высокого разрешения. Показано наличие флуоресценции для растворов нитронов **236а-б**. Так, 10⁻⁵ М растворы в хлороформе имеет максимумы поглощения при $\lambda_{\max} = 284$ нм (**236а**) и 301 нм (**236б**), максимум испускания при $\lambda_{\max} = 337$ нм (**236а**) и 358 нм (**236б**) соответственно.

Таким образом, в данной части работы реализован ряд подходов к синтезу флуоресцентных спиновых ловушек – альдонитронов, производных 3,4-дигидро-2*H*-пиррол-1-оксида. Наиболее успешными следует признать подходы, заключающиеся в модификации нитронов путём их взаимодействия с реактивами Гриньяра, содержащими флуоресцентный фрагмент, с последующим окислением образующихся гидроксиламинов; конденсацию метилзамещенных нитронов с ароматическими альдегидами, с последующей модификацией продукта конденсации; а также модификацию этоксикарбонильной группы в составе ЕМРО.

2.6. Синтез нитроксильных радикалов ряда пирролидина, содержащих флуоресцентный заместитель

2.6.1. Использование реакция присоединения металлоорганических соединений к гетероциклическим нитронам

Как известно, одним из способов получения функционально замещенных нитроксильных радикалов является взаимодействие нитронов с реактивами Гриньяра и последующее окисление образующихся гидроксиламинов в радикалы¹⁴. В связи с этим в качестве стартовых для синтеза профлуоресцентных радикалов были выбраны ранее

синтезированные кетонитроны **233a,b**, содержащие нафтильную и 4-метоксинафтильную флуоресцентные группы. Для превращения указанных соединений в альдонитроны, кетонитроны **233a,b** обрабатывались этилмагнийбромидом, после чего образующиеся гидроксиламины **237a,b** без выделения и очистки окислялись диоксидом марганца в целевые альдонитроны **238a,b** (Схема 67).

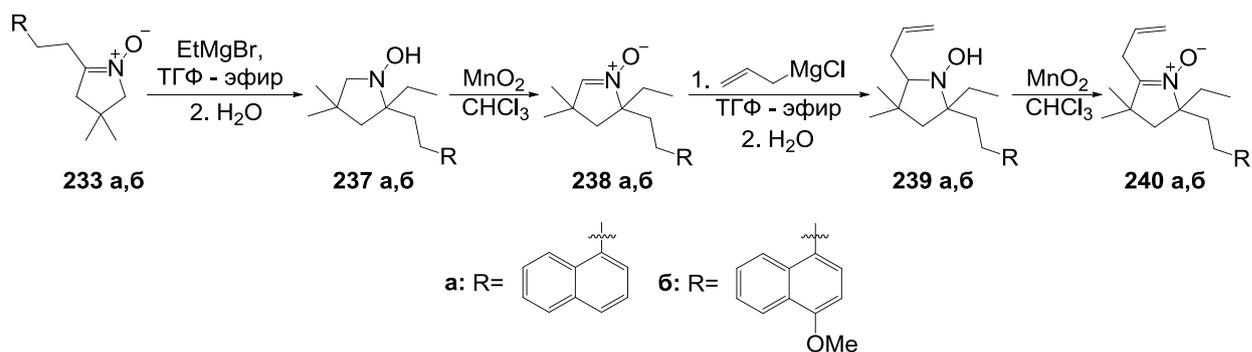


Схема 67

В спектре ЯМР ^1H соединений **238a-b** наблюдаются сигналы протонов этильной группы в виде триплетов при 0.92 м.д., для **238a** и при 0.91 м.д. для **238б**, сигнал протона нитронной группы в виде синглета при 6.76 м.д. (**238a**) и 6.74 м.д. (**238б**). В спектре ЯМР ^{13}C соединений **238a-b** наблюдаются сигналы атомов углерода метильных групп при 8.0 м.д., 27.4 м.д. и 28.5 м.д. для **238a**, при 8.2 м.д., 27.1 м.д. и 28.7 м.д. для **238б**, сигналы двух четвертичных атомов углерода пирролинового цикла при 41.7 м.д. и 80.7 м.д. для **238a** и при 41.9 м.д. и 80.9 м.д. для **238б**, и сигнал атома углерода нитронной группы при 141.6 м.д. (**238a**) и при 141.7 м.д. (**238б**). В ИК-спектре наблюдается полоса поглощения колебаний связи $\text{C}=\text{N}$, при 1575 см^{-1} (**238a**) и при 1583 см^{-1} (**238б**). Брутто-формула и молекулярная масса соединений **238a-b** согласуются с данными масс-спектрометрии высокого разрешения.

Одним из необходимых условий возможности практического использования спинового зонда является его растворимость в воде, для чего в составе молекулы должна присутствовать гидрофильная группа. В связи с этим соединение **238a** ввели во взаимодействие с аллилмагниихлоридом в

смеси эфир-ТГФ, имея в виду возможность последующей трансформации терминальной связи C=C в гидрофильный фрагмент. После обработки реакционной смеси гидросиламин **239a** без выделения и очистки окисляли диоксидом марганца в кетонитрон **240a**. В спектре ЯМР ^1H соединения **240a** наблюдаются два дублета кватретонов при 5.10 м.д. и 5.24 м.д., протонов метиленовой группы терминальной двойной связи и мультиплетный сигнал при 6.00 м.д. протона метиновой группы в экзоциклической двойной связи. В спектре ЯМР ^{13}C соединения **240a** наблюдаются сигнал атома углерода метиленовой группы в экзоциклической двойной связи при 117.8 м.д. и сигнал атома углерода нитронной группы при 149.7 м.д. В ИК-спектре соединения **240a** наблюдается полоса поглощения колебаний связи C=N, при 1587 см^{-1} . Брутто-формула и молекулярная масса соединения **240a** согласуются с данными масс-спектрометрии высокого разрешения.

Однако последующее взаимодействие соединения **240a** с этилмагнийбромидом не приводит к образованию желаемого гидросиламина **241**; вместо этого из реакционной смеси неожиданно было выделено исключительно соединение **242** (Схема 68).

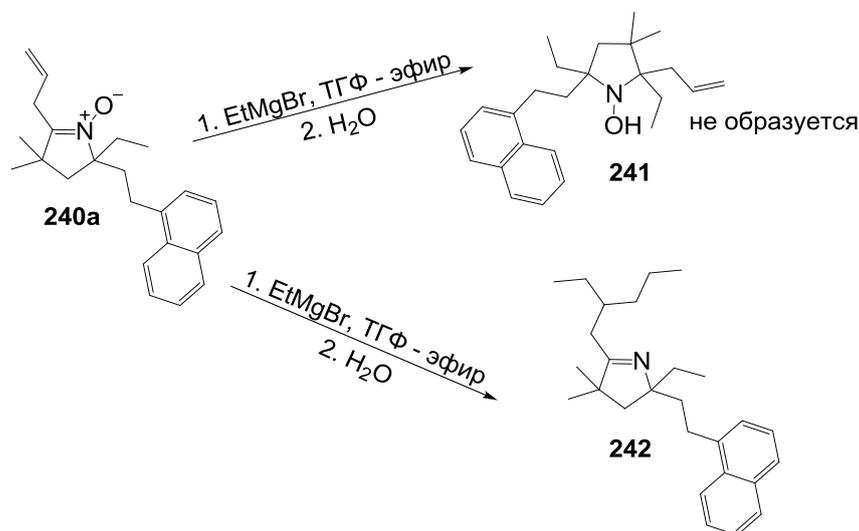


Схема 68

Образование соединения **242** может быть объяснено следующей схемой¹⁰¹ (Схема 69).

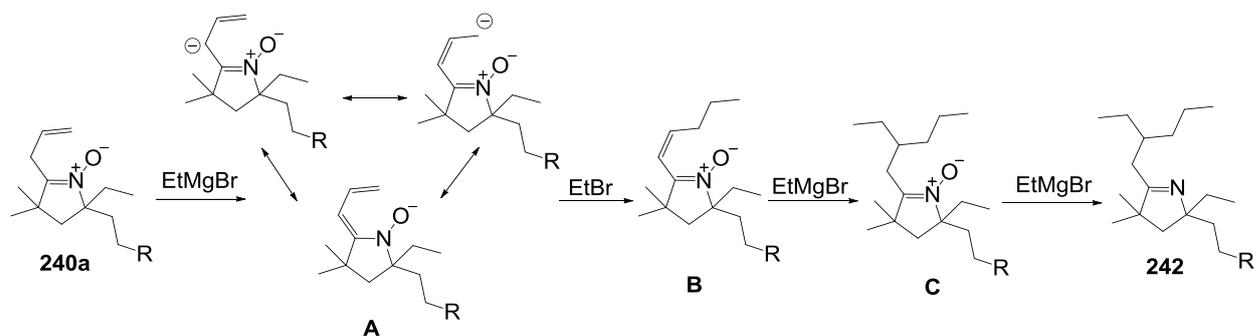


Схема 69

На первой стадии вместо присоединения происходит депротонирование аллилнитрона, обладающего, очевидно, высокой СН-кислотностью. Образующийся резонансно-стабилизированный анион **A** вступает в реакцию со взятым в избытке этилбромидом с высокой региоселективностью образуя сопряженный нитрон **B**. Далее следует сопряженное присоединения еще одного эквивалента этилмагнийбромида к нитрону **B**, которое протекает по типу реакции Михаэля с образованием пространственно-затрудненного нитрона **C**, который дезоксигенируется (ср.¹⁰²) в имин **242** еще одним эквивалентом этилмагнийбромида.

Поскольку взаимодействие нитрона **240a** с аллилмагнилоридом не привела к образованию желаемого радикала, был изменен порядок введения алкильных заместителей в молекулу. Взаимодействием нитронов **238a,б** с этилмагнийбромидом были получены соответствующие гидросиламины **243a,б**, которые без выделения и очистки окислялись диоксидом марганца в нитроны **244a,б** (Схема 70).

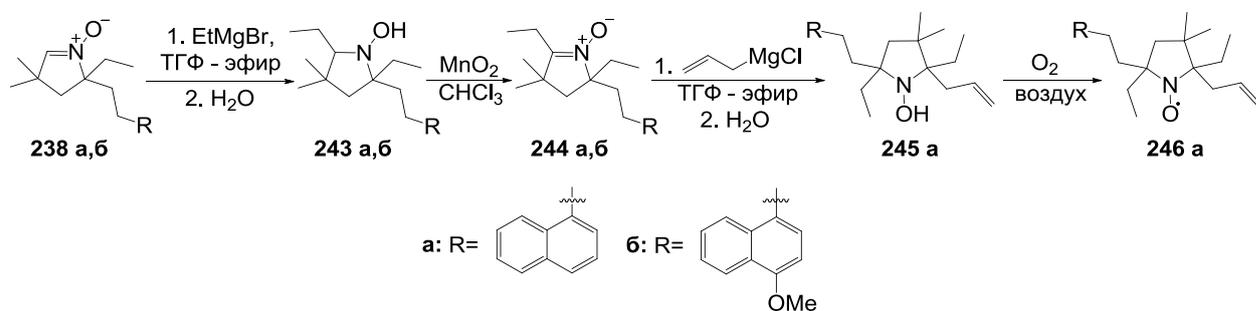


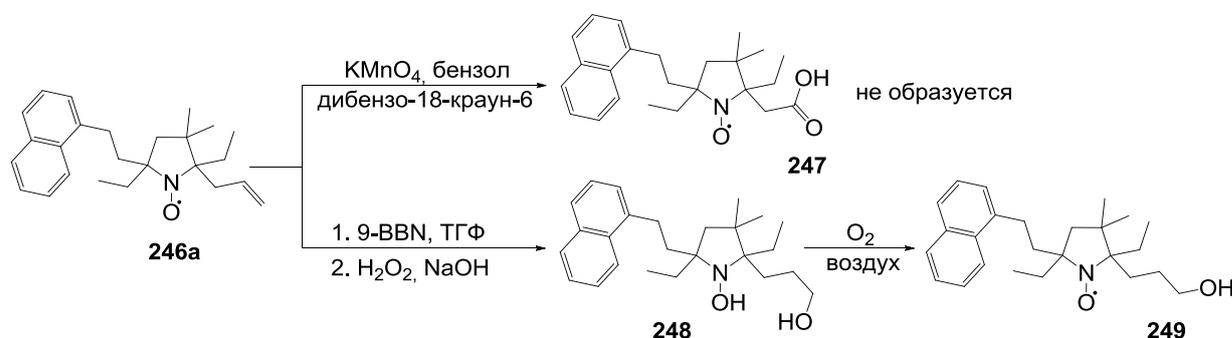
Схема 70

В спектре ЯМР ¹H соединений **244a,б** наблюдаются триплетные сигналы протонов от СН₃ фрагмента, входящего в состав этильной группы при 0.86 м.д., для **244a** и при 0.85 м.д. для **244б**, синглетный сигнал протонов

метоксигруппы при 3.94 м.д. для **244б**. В спектре ЯМР ^{13}C соединений **244а,б** наблюдаются сигналы атомов углерода метильных групп при 8.0 м.д., 9.4 м.д., 28.0 м.д. и 28.2 м.д. для **244а**, при 8.2 м.д., 9.7 м.д., 28.2 м.д. и 28.4 м.д. для **244б**, сигналы двух четвертичных атомов углерода пирролинового цикла при 40.9 м.д. и 77.9 м.д. для **244а** и при 41.0 м.д. и 78.2 м.д. для **244б**, и сигнал атома углерода нитронной группы при 153.0 м.д. (**244а**) и при 154.3 м.д. (**244б**). В ИК-спектре наблюдается полоса поглощения колебаний связи $\text{C}=\text{N}$, при 1581 см^{-1} (**244а**) и при 1585 см^{-1} (**244б**). Брутто-формула и молекулярная масса соединений **244а,б** согласуются с данными масс-спектрометрии высокого разрешения и данных элементного анализа.

Дальнейшая реакция нитрона **244а** с аллилмагниихлоридом в смеси эфир-ТГФ привела к образованию гидроксиламина **245а**, который быстро окислялся кислородом воздуха в целевой нитроксильный радикал **246а**. Спектр ЭПР соединения **246а** представляет собой триплет дублетов ($a_{\text{N}} = 14.3\text{ Гс}$, $a_{\text{H}} = 3.8\text{ Гс}$), что связано с ненулевым значением спиновой плотности на одном из α -протонов этильной группы (ср. 103).

Для превращения терминальной двойной $\text{C}=\text{C}$ связи в гидрофильную карбоксильную группу, по аналогии с литературными методиками 104 радикал **246а** вводился в реакцию с перманганатом калия в бензоле в присутствии дибензо-18-краун-6 (Схема 71). Однако в ходе реакции происходило лишь осмоление реакционной смеси и образования кислоты **247** не наблюдалось.



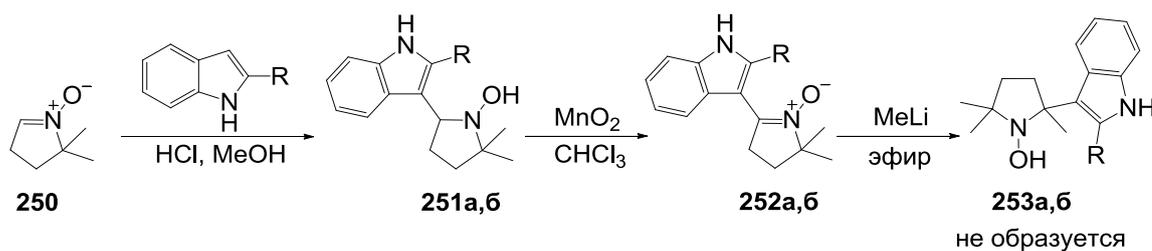
Альтернативным методом увеличения гидрофильности радикала **246а** является превращение экзоциклической двойной $\text{C}=\text{C}$ связи в гидроксиметильный фрагмент. Так, радикал **246а** вводили в реакцию с 9-

ВВН, после чего образующийся в ходе реакции боран превращался в спирт **248** под действием щелочного раствора пероксида водорода. При обработке реакционной смеси соединение **248** под действием кислорода воздуха быстро окислялось в целевой радикал **249**.

2.6.2. Кислотно-катализируемые реакции ароматического электрофильного замещения с нитронами

Другим потенциальным методом введения флуоресцентного заместителя в молекулу радикала представляется реакция электрофильного ароматического замещения, в которой в качестве электрофила выступает протонированный нитрон. В литературе описаны превращения^{105,106}, в которых нитроны способны взаимодействовать с донорными ароматическими соединениями (производные пиrolла, фурана, многоатомные фенолы и др.) в присутствии кислот Брендстеда по типу реакции Фриделя-Крафтса с образованием соответствующих гидросиламинов.

В настоящей работе показано, что 5,5-диметилпирролин-*N*-оксид (ДМПО) взаимодействует с индолом и 2-фенилиндолом в метаноле в присутствии каталитических количеств хлороводорода с образованием индолилзамещенных гидросиламинов **251a,б** (Схема 72).



a: R = H, б: R = Ph

Схема 72

В спектре ЯМР ¹H соединений **251a,б** наблюдаются синглетные сигналы от двух метильных групп при 1.08 м.д. и 1.18 м.д. для **251a** и при 1.03 м.д. и 1.21 м.д. для **251б**. В спектре ЯМР ¹³C соединений **251a,б** наблюдаются сигналы двух метильных групп при 17.9 м.д. и 26.1 м.д. для **251a** и при 17.7 м.д. и 26.0 м.д. для **251б**, сигнал четвертичного атома углерода

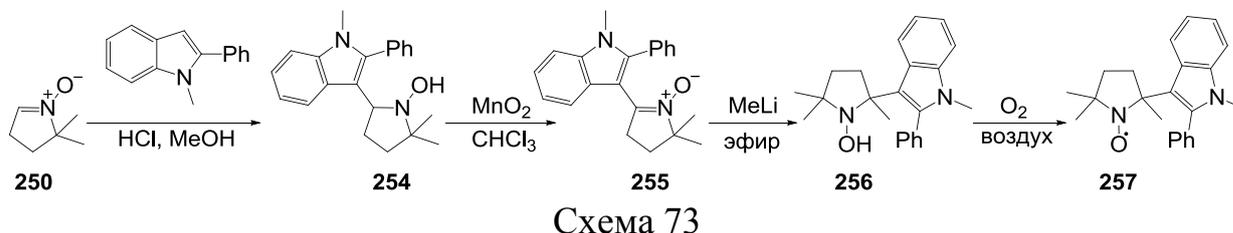
пирролинового цикла при 62.2 м.д. для **251a** и 62.7 м.д. для **251б**. В ИК-спектре наблюдается полоса поглощения колебаний связей O–H и N–H, при 3313 см⁻¹ для **251a** и при 3386 см⁻¹ для **251б**. Брутто-формулы и молекулярная массы соединений **251a,б** согласуются с данными элементного анализа.

Интересно отметить, что сопряженные альдонитроны (*N*-трет-бутил- α -фенилнитрон) и кетонитроны (2,4,4-триметилпирролин-N-оксид **226**) в подобную реакцию с индолом не вступают, что, по всей видимости, связано со стерическими затруднениями в молекуле кетонитрона и делокализацией положительного заряда в молекуле фенилзамещенного альдонитрона.

Далее соединения **251a,б** были окислены в соответствующие нитроны **252a,б** диоксидом марганца в хлороформе. В спектре ЯМР ¹H соединений **252a,б** наблюдаются синглетные сигналы двух метильных групп при 1.33 м.д. для **252a** и при 1.39 м.д. для **252б**, уширенные синглетные сигналы протонов N–H при 11.66 м.д. для **252a** и при 11.79 для **252б**. В спектре ЯМР ¹³C соединений **252a,б** наблюдаются сигнал метильных групп при 25.7 м.д. для **251a** и при 25.2 м.д. для **251б**, сигнал четвертичного атома углерода пирролинового цикла при 71.7 м.д. для **252a** и при 71.6 м.д. для **252б**, сигнал атома углерода нитронной группы при 135.1 м.д. для **252a** и при 136.3 м.д. для **252б**. В ИК-спектре наблюдается полоса поглощения колебаний связи C=N, при 1585 см⁻¹ для **252a** и при 1589 см⁻¹ для **252б**. Брутто-формулы и молекулярная массы соединений **252a,б** согласуются с данными элементного анализа.

При обработке соединений **252a,б** избытком метиллития в эфире образования желаемых гидросиламинов **253a,б** не происходило, вместо этого из реакционной смеси были выделены исключительно исходные нитроны. Низкая реакционная способность данных соединений в реакциях с металлоорганическими соединениями, по всей видимости, обусловлена тем, что после депротонирования фрагмента N–H, в молекуле нитрона происходит увеличение электронной плотности на нитронном атоме углерода, что существенно понижает его электрофильность.

Для того чтобы избежать образования аниона, в реакцию электрофильного ароматического замещения вместо 2-фенилиндола вводился *N*-метил-2-фенилиндол. Таким образом, из ДМПО и *N*-метил-2-фенилиндола был получен соответствующий гидросиламин **254** (Схема 73).



В спектре ЯМР ^1H соединения **254** наблюдаются синглетные сигналы протонов метильных групп при 1.02 м.д., 1.26 м.д. и 3.58 м.д., уширенный синглетный сигнал протона гидроксильной группы при 4.32 м.д. В спектре ЯМР ^{13}C соединения **254** наблюдаются сигналы трех метильных групп при 17.7 м.д., 25.9 м.д. и 30.6 м.д., сигнал четвертичного атома углерода пирролинового цикла при 62.4 м.д. В ИК-спектре наблюдается полоса поглощения колебаний связи O–H при 3324 cm^{-1} .

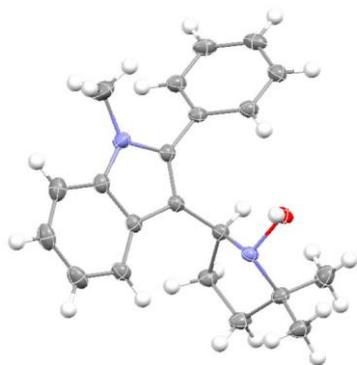


Рис. 4 Молекулярная структура 2,2-диметил-5-(1-метил-2-фенил-1*H*-индол-3-ил)пирролидин 1-ола **254**

Молекулярная структура соединения **254** была доказана в том числе и с помощью РСА.

Гидросиламин **254** гладко окисляется диоксидом марганца в хлороформе в нитрон **255**. В спектре ЯМР ^1H соединения **255** наблюдаются синглетные сигналы протонов метильных групп при 1.45 м.д. и 3.60 м.д. В спектре ЯМР ^{13}C соединения **255** наблюдаются сигнал четвертичного атома углерода пирролинового цикла при 72.8 м.д. и сигнал атома углерода нитронной группы при 137.2 м.д. Брутто-формула и молекулярная масса соединения **255** согласуются с данными элементного анализа.

Для превращения нитрона **255** в радикал, его вводили во взаимодействие с избытком метиллития в эфире. Образующийся в ходе реакции гидросиламин

256 быстро окислялся кислородом воздуха в целевой радикал **257**. Спектр ЭПР полученного радикала представляет собой характерный триплет с константой СТВ 14.4 Гс.

Таким образом, в данной части работы была показана принципиальная возможность получения функционально замещенных профлуоресцентных радикалов ряда пирролидина из нитронов, содержащих флуоресцентный фрагмент. Предложен новый метод синтеза профлуоресцентных радикалов, заключающийся во введении флуорофора в молекулу нитрона кислотно-катализируемым присоединением активированных ароматических субстратов по нитронной группе. Использование функционально-замещенных металлоорганических соединений или ароматических субстратов, содержащих потенциально гидрофильные группы, позволит создавать водорастворимые профлуоресцентные радикалы.

2.7. Синтез нитроксильных радикалов ряда имидазолидина, содержащих флуоресцентный заместитель

Спиропираны являются одними из наиболее широко используемых фотохромных соединений^{107,108}. Как известно, одним из основных методов получения спиропиранов является взаимодействие енаминов или соответствующих иминовых солей с *орто*-гидроксиароматическими альдегидами. Поскольку енамины, производные нитроксильных радикалов ряда имидазолидина являются мало стабильными соединениями, то в качестве стартовых соединений были выбраны иминовые соли, производные радикалов ряда 3-имидазолиния. Данные соединения были получены взаимодействием радикалов **258а-в** с диметилсульфатом в безводном эфире¹⁰⁹. Взаимодействие солей **259а-в** с салициловым альдегидом и 2-гидроксиафтаальдегидом в *изо*-пропаноле в присутствии триэтиламина приводит к образованию целевых радикалов **260а-в** и **261а-в** (Схема 74).

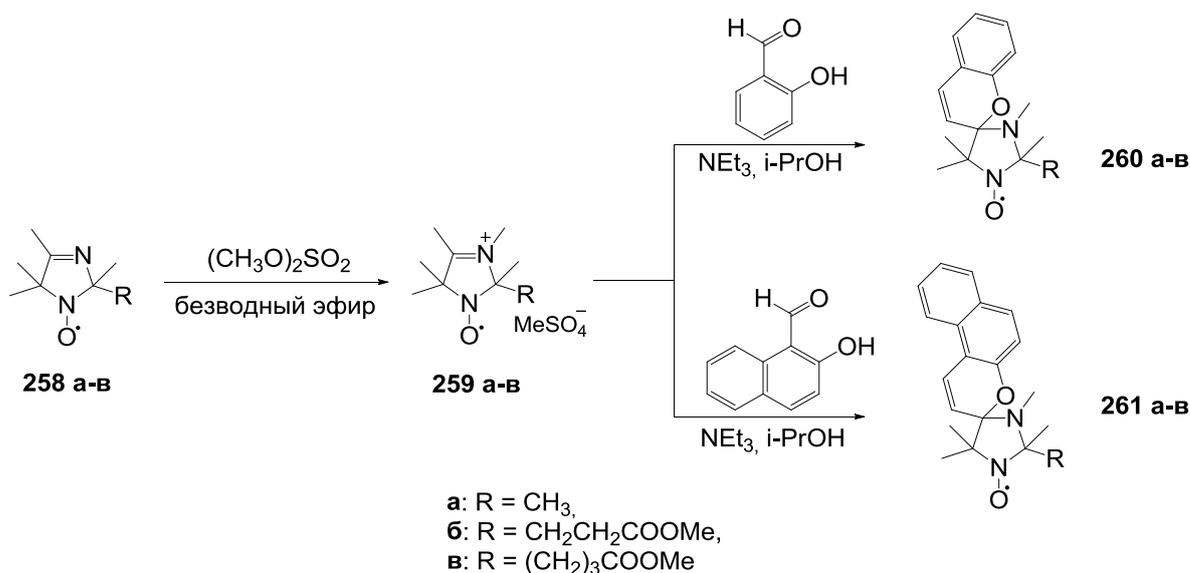


Схема 74

Спектр ЭПР полученных соединений представляет собой характерный триплет с константой на азоте от 14.5 до 15.1 Гс. Молекулярные структуры трех синтезированных соединений были доказаны, в том числе, и с помощью РСА (Рис 5, 6 и 7).

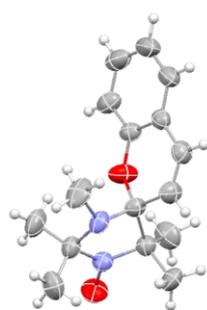


Рис. 5 2',2',3',5',5'-Пентаметил-спиро[хромен-2,4'-имидазолидин]-1'-оксил **260а**

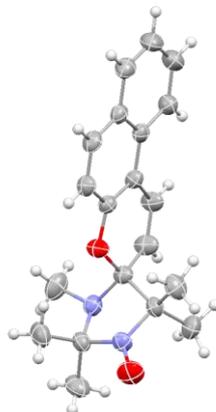


Рис. 6 2',2',3',5',5'-Пентаметилспиро[бензо[*f*]хромен-3,4'-имидазолидин]-1'-оксил **261а**

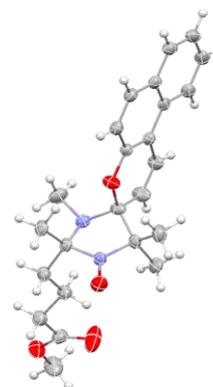


Рис. 7 Метил-3-(1'-оксил-2',3',5',5'-тетраметилспиро[бензо[*f*]хромен-3,4'-имидазолидин]-2'-ил)пропионат **261в**

Поскольку для зондов, применяемых в биофизических исследованиях, крайне важна водорастворимость используемых соединений, нами была предпринята попытка гидролиза сложноэфирной группы в соединениях **260б** и **260в**. Так, выдерживание указанных радикалов в водно-метанольном растворе гидроксида натрия приводит к полному расходованию исходных

соединений, однако последующая нейтрализация реакционной смеси приводит к сложному набору продуктов, разделить который не удастся. Это, по всей видимости, связано трансформациями пиранового цикла в кислой среде.

На примере одного из представителей синтезированного ряда **2616** нами совместно с к.х.н. Матвеевой А.Г. (ИХКиГ СО РАН) было показано, что эти соединения подвергаются обратимым фотопревращениям из «спиропирановой» в «мероцианиновую» (открытую) форму (Схема 75).

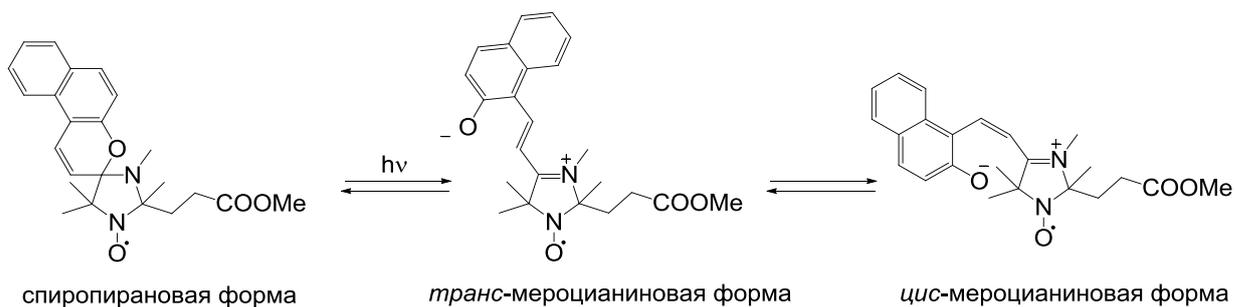


Схема 75

Квантовый выход образования мероцианиновой формы при облучении 0.25 mM раствора соединения **2616** в метаноле светом ртутной лампы на 365 нм составляет 0.3%.

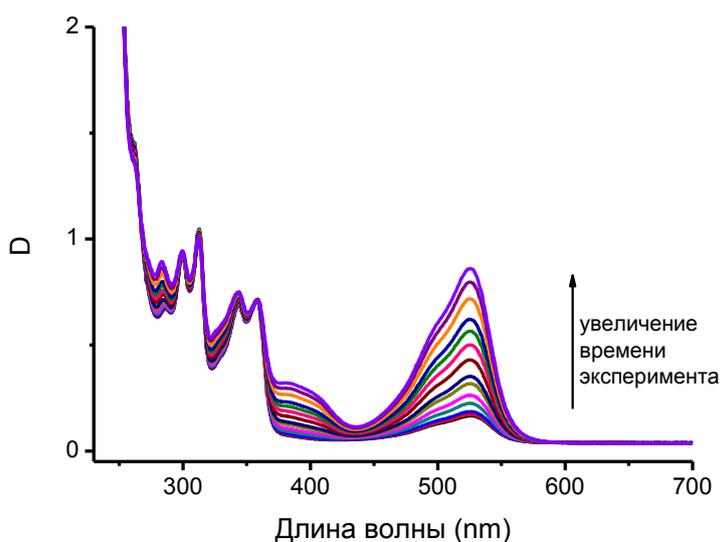


Рис. 7 0.25 mM раствор **2616** в MeOH
облучение на 365 нм в 1 см кювете

Было обнаружено, что обратный процесс превращения мероцианиновой формы в спиропирановую является темновым, и полностью проходит в течение 4 суток при комнатной температуре. Раствор **2616** выдерживает по крайней мере два таких цикла без

изменений в спектре оптического поглощения. Исключительная термическая

обратимость процесса свидетельствует, по-видимому, об образовании цис-изомера открытой формы. Видно, что даже в необлученном растворе в метаноле изначально присутствует некоторая доля открытой формы. Вообще, положение равновесия между открытой и циклической формами сильно зависит от растворителя – соединение **2616** проявляет сильный сольватохромизм. В неполярном циклогексане окраска раствора бледно-желтая (вследствие поглощения нитроксильной группы¹¹⁰), в полярных – метаноле и триэтиламине – окраска розовая (поглощение открытой формы). При этом доля открытой формы зависит не только от полярности, но и от протонности растворителя – несмотря на близкие значений величины диэлектрической проницаемости ϵ метанола (32.7) и ацетонитрила (37.5) доля открытой формы в ацетонитриле существенно меньше, и, соответственно, ацетонитрильные растворы имеют очень слабый розовый оттенок.

Интересно отметить, что характер растворителя заметно влияет на квантовый выход фотоизомеризации – в ацетонитриле он на два порядка ниже, чем в метаноле, а в циклогексане процесс фотоизомеризации не происходит вовсе. Это может быть связано либо с тем, что изомеризации происходит только при наличии эффективной сольватации исходной пирановой формы (или переходного состояния), либо с необходимостью сольватации высокополярного продукта фотоизомеризации – цвиттер-ионной мероцианиновой формы.

Помимо фотохромизма, для синтезированных соединений, подобно другим представителям класса спиропиранов, характерна и рН-чувствительность – наличие зависимости оптического спектра поглощения от кислотности среды. При добавлении уксусной кислоты к растворам **2616** в ацетонитриле происходит появление новой полосы поглощения при 450 нм, и окраска образца изменяется с бледно-розовой на желтую, причем кривая изменения D_{450} от объема добавленной кислоты имеет характерный вид кривой титрования.

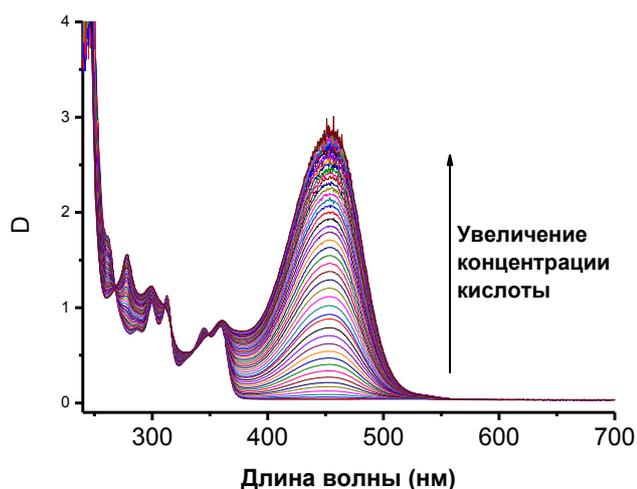


Рис. 8 Изменение спектра УФ 2616 в ацетонитриле при добавление уксусной кислоты

растворах pH-чувствительность отсутствует, ацетонитриле происходит отчетливо наблюдаемый pH-переход, а метанольные растворы настолько

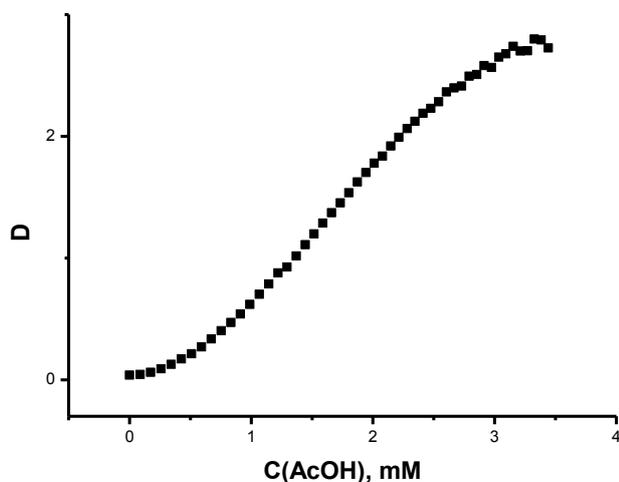


Рис. 9 Зависимость оптической плотности раствора 2616 в ацетонитриле от концентрации уксусной кислоты

или полярностью растворителя), то, соответственно, существует возможность управлять и pH-чувствительностью этого образца.

Что касается влияния радикала на фотохромную систему, то наиболее сильно оно проявляется в изменении квантового выхода люминесценции. Известно, что циклическая форма нафтопиранов обладает сильной

Наличие pH-чувствительности напрямую связано с соотношением открытой и циклической форм, поскольку основность открытой формы, очевидно, значительно выше, чем циклической.

Действительно, в циклогексановых

чувствительны к кислоте, что для наблюдения процесса протонирования требуется 100-кратное разбавление кислоты.

Отметим что, поскольку существует возможность изменять соотношение открытой и циклической форм в образце (облучением

собственной люминесценцией¹¹¹. С другой стороны, известно, что радикалы способны к внутримолекулярному тушению люминесценции. Действительно, наблюдаемый квантовый выход люминесценции **2616** (2.2% в метаноле при возбуждении на 365 нм, в качестве стандарта использован ВВОТ) говорит об эффективном тушении люминесценции, которое теоретически может быть нейтрализовано селективным восстановлением нитроксильной группы; сопутствующее разгорание люминесценции образца может в этом случае служить аналитическим сигналом о присутствии таких восстановителей в системе. В нашем случае даже незначительная деструкция нитроксильной группы в ходе фотолиза (порядка единиц процентов по данным интегральной интенсивности второй линии в спектра ЭПР) ведет к почти четырехкратному увеличению квантового выхода люминесценции фотолизата (8.2% в метаноле относительно ВВОТ), хотя, как известно из литературы, образующаяся при фотолизе открытая мероцианиновая форма собственной люминесценцией не обладает¹¹¹.

Вообще при фотолизе-протонировании-депротонировании в системе может реализовываться ряд различных равновесий, некоторые из которых приведены на схеме (Схема 76).

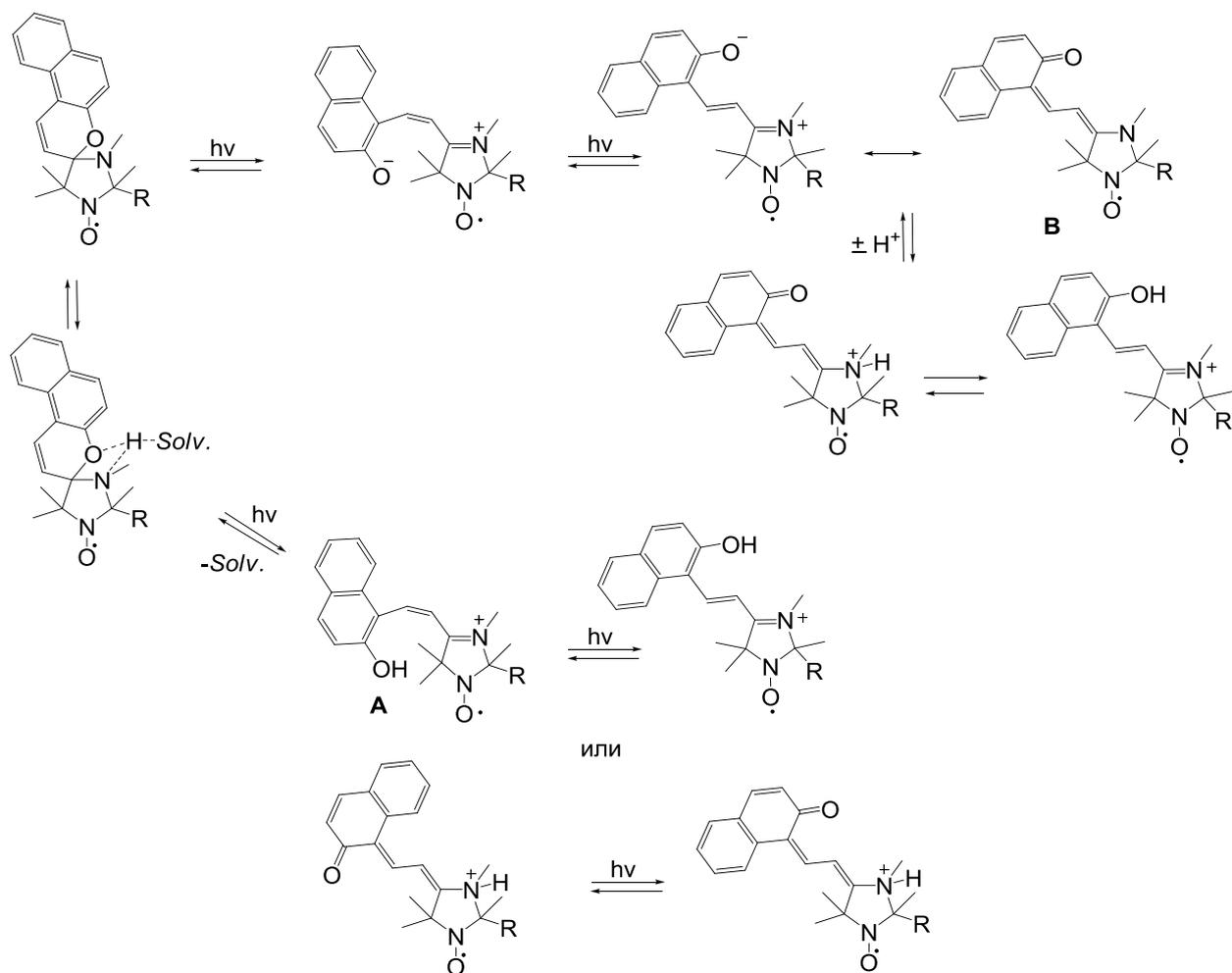


Схема 76

Стадия раскрытия цикла более вероятно происходит с участием растворителя (см. выше), что должно приводить к образованию протонированной мероцианиновой формы. При этом, протон может быть связан либо с атомом азота, либо с атомом кислорода (предпочтительно – с атомом кислорода – нафтольная форма **A**, как это происходит в случае протонирования енаминокетонов¹⁵). В таком случае, при фотохимическом превращении циклической формы в ациклическую можно было ожидать одновременного изменения константы ств в спектре ЭПР, поскольку при этом атом азота в положении 3 гетероцикла будет заряженным, что должно приводить к уменьшению величины константы ств (ср.¹¹²). Изменение спектра ЭПР действительно происходит при титровании 0.1 mM раствора радикала **2616** в ацетонитриле уксусной кислотой. Так константа СТВ изменяется с 14.23 Гс до 13.67 Гс.

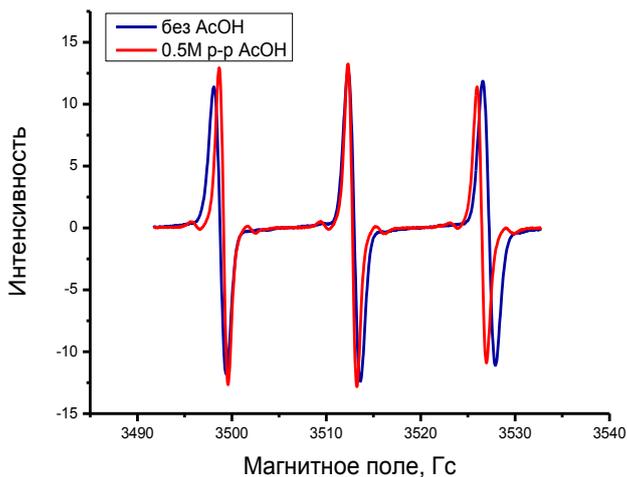


Рис. 10 Изменение ЭПР спектра **2616** в ацетонитриле при добавлении уксусной кислоты

В то же время, облучения метанольного раствора радикала **2616** светом с длиной волны 365 нм спектр ЭПР не изменяется; Изменения в спектре происходят только после добавления уксусной кислоты. В связи с этим можно предположить, что в результате фотолиза

радикал переходит в ациклическую структуру **В**, являющуюся, скорее, хиноидной, нежели цвиттер-ионной. Можно полагать, что спектр ЭПР этой структуры мало отличается от такового для исходного соединения. После добавления кислоты происходит протонирование либо по атому кислорода, либо по атому азота N-3: и в том и в другом случае атом N-3 становится заряженным, что и приводит к изменению спектра ЭПР.

Следует обратить еще внимание на возможность (и реализуемость) *цис-транс* изомеризации C=C в ациклической форме. Вообще говоря, ациклическую форму можно описывать как диенаминокетонную в ароматической или хиноидной таутомерной форме. В связи с этим, можно ожидать возможность легкой темновой *цис-транс* изомеризации этой кратной связи. Следовательно, *транс*-конфигурация этой связи не может быть препятствием для протекания обратного процесса – циклизации.

2.8. Профлуоресцентные радикалы – парамагнитные лиганды

В литературе имеется одно упоминание о том, что комплексы профлуоресцентного нитроксильного радикала ряда имидазолидина с переходными металлами имеют гораздо больший квантовый выход по сравнению с исходным радикалом⁷⁶, в связи с чем, эти радикалы можно

рассматривать как высокочувствительные сенсоры на ионы переходных металлов. Сам по себе этот результат представляется крайне интересным, хотя и сомнительным. Радикал, о котором идет речь в цитируемой работе, является четвертичной акридиниевой солью, в связи с чем нельзя быть уверенным в его индивидуальности. Для проверки этого крайне интересного факта нами синтезирован радикал **264**, содержащий флуорофорную карбазольную систему¹¹³. Целевой радикал был синтезирован по следующей схеме: гидроксилламин **262** металлировался избытком LDA после чего вводился в реакцию с этил-2-(9*H*-карбазол-9-ил)ацетатом, после обработки реакционной смеси гидроксилламин **263** окисляли в радикал кислородом воздуха (Схема 77).

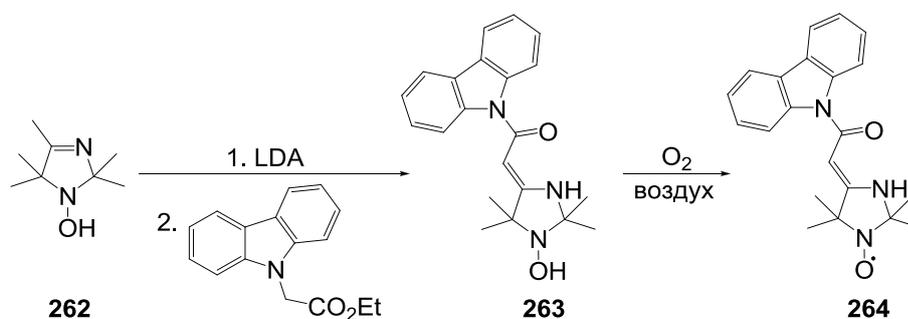


Схема 77

Спектр ЭПР соединения **264** представляет собой триплет с константой СТВ 15.1 Гс. В ИК-спектре наблюдается полоса поглощения при 1622 см⁻¹, отвечающая колебанию связи С=О в енаминокетонной группировке. Брутто-формула соединения **264** и его молекулярная масса подтверждены данными элементного анализа.

С использованием данного радикала в качестве лиганда к.х.н. Бурдуковым А.Б. (ИНХ СО РАН) были синтезированы два комплекса состава MR₂, где М – это ион переходного металла (Схема 78).

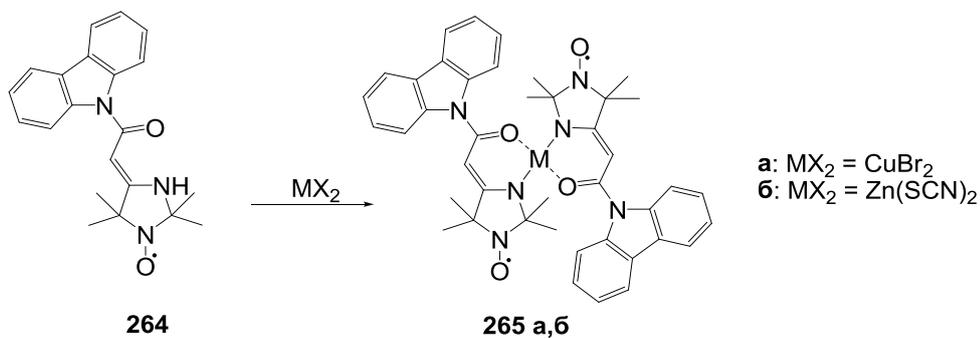


Схема 78

Однако, как оказалось, полученные комплексы обладают намного

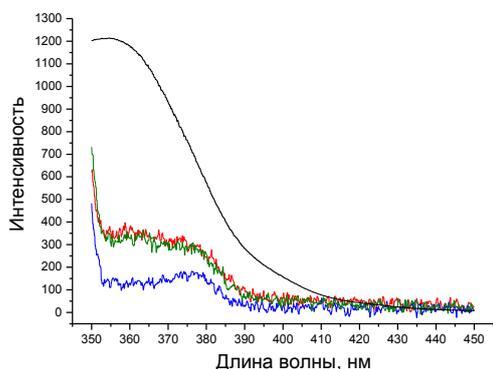


Рис. 11 Спектры флуоресценции радикала **264** и комплексов на его основе

меньшей интенсивностью флуоресценции по сравнению с карбазолом и сопоставимой с интенсивностью флуоресценции исходного радикала. На рис. 11 черным цветом обозначен спектр флуоресценции карбазола (интенсивность уменьшена в 300 раз), красным – исходный

радикал, зеленым – цинковый комплекс и синим – медный. Таким образом, утверждения о влиянии комплексообразования нитроксильных радикалов на квантовый выход флуоресценции нуждаются в дополнительной проверке.

Глава 3. Экспериментальная часть

ИК-спектры были записаны в таблетках из KBr (концентрация 0.25%, толщина таблетки 1 мм) или в тонком слое на спектрометре «Bruker IFS-66». Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C регистрировали на спектрометрах «Bruker AV 400», «Bruker AV 300», «Bruker DRX 500» для 5-10% раствора в CDCl_3 , $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$. Спектры ЭПР регистрировались на спектрометрах «Bruker ESP-300» и «Elexsys E 540». Масс-спектры высокого разрешения измерены на спектрометре «DFS (Thermo Electron)» при разрешении 10000 в условиях прямого ввода. Хроматомасс-спектрометрическое исследование проводилось на хроматомасс-спектрометрическом детекторе HP G18801A. Спектры флуоресценции регистрировались на флуориметре «Varian Cary Eclipse». Регистрация спектров была выполнена в лаборатории физических методов исследования НИОХ СО РАН. Рентгеноструктурное исследование соединений **220а**, **230а**, **230г**, **254**, **260а**, **261а**, **261в** проводилось на дифрактометре «Bruker P4» к.х.н. Рыбаловой Т.В. и д.х.н. Гатиловым Ю.В. Элементный анализ синтезированных соединений и определение их температур плавления были выполнены в лаборатории микроанализа НИОХ СО РАН. Контроль за ходом реакций осуществляли с помощью тонкослойной хроматографии (ТСХ) на пластинках Silufol UV-254. Для колоночной хроматографии использовали силикагель 0.063-0.200 мм марки «Merck». Упаривание растворов во всех случаях проводили при пониженном давлении, в вакууме водоструйного насоса. Исходные соединения были приобретены у Sigma-Aldrich, Acros Organics, Alfa Aesar, предприятий химпрома России, либо синтезировались непосредственно в лаборатории с использованием опубликованных в открытой печати методик.

3.1. Конденсация нитропроизводного, содержащего флуоресцентный фрагмент, с акролеином

Этиловый эфир α -бром- α -(1-нафтил)уксусной кислоты 215. К раствору этилового эфира α -(1-нафтил)уксусной кислоты 0.82 г (3.82 ммоль)

в четырёххлористом углероде 12,2 мл (0.08 моль) прибавили *N*-бромсукцинимид 1.1 г (6.2 ммоль) и перекись бензоила 0.14 г (0.58 ммоль). Смесь кипятили с обратным холодильником при перемешивании в течение 7 часов. Затем реакционную смесь отфильтровали от осадка и упарили. Соединение **215** использовали в дальнейшем без очистки. Выход составил 1.0 г (90%).

Спектр ЯМР ^1H соединения **215** (CDCl_3 , 300.1 МГц, δ , м.д.): 1.23 (т, $J_{\text{H,H}}^3 = 7.1$ Гц, 3H, CH_3), 4.25 (м, 2H, CH_2CH_3), 6.16 (с, 1H, CH), 7.48 (м, 3H, аром), 7.61 (м, 1H, аром), 7.83 (м, 2H, аром), 8.09 (м, 1H, аром), что совпадает с приведённым в литературе¹¹⁴

Взаимодействие этилового эфира α -бром- α -(1-нафтил)уксусной кислоты с нитритом натрия. К раствору нитрита натрия 0.55 г (7.99 ммоль) и флороглюцина 0.60 г (4.74 ммоль) в ДМФА 7.5 мл (0.097 моль) по каплям при перемешивании прибавили этиловый эфир α -бром- α -(1-нафтил)уксусной кислоты 1.3 г (4.44 ммоль) **215** в 2 мл ДМФА (0.026 моль). Реакционную смесь перемешивали 17 часов, после чего вылили её в 20 мл ледяной воды и экстрагировали диэтиловым эфиром. Эфирный экстракт промыли 30 мл насыщенного водного раствора гидрокарбоната натрия. Сушили MgSO_4 и упарили. Согласно данным хромато-масс-спектрологии и спектрологии ЯМР ^1H образование этилового эфира α -нитро- α -(1-нафтил)уксусной кислоты в условиях данной реакции не происходит. Основным продуктом реакционной смеси является этиловый эфир α -гидрокси- α -(1-нафтил)уксусной кислоты. Спектр ЯМР ^1H соединения **217** (CDCl_3 , 300.13 МГц, δ , м.д.): 1.19 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H, CH_3), 3.66 (уш. с, 1H, OH), 4.10–4.33 (м, 2H, CH_2), 5.79 (с, 1H, CHON), 7.40–8.19 (м, 7H, аром) совпадает с литературным.⁸⁶

Натриевая соль 2-аци-нитро-2-(1-нафтил)-ацетонитрила 219а. В 4.4 мл (0.109 моль) абсолютного метилового спирта растворили 0.49 г (0.030 моль) натрия. Полученный раствор охладили до 0 °С и прибавили к нему при перемешивании охлаждённую до 0 °С смесь 2-(1-нафтил)-ацетонитрила 3.5 г

(0.021 моль) и 1.91 мл (0.030 моль) метилнитрата. При добавлении поддерживали температуру реакционной смеси в интервале 4–8 °С. После этого реакционную смесь перемешивали ещё 1 час при охлаждении. Затем колбу с реакционной колбой закрыли хлоркальциевой трубкой и поместили в охлаждающую смесь на 24 часа. Осадок частично выпавшего продукта отфильтровали и промыли абсолютным диэтиловым эфиром (2×3 мл). Фильтрат упарили практически досуха и промыли абсолютным эфиром (3×3 мл), выделив дополнительную порцию продукта. Полученное вещество очищали перекристаллизацией из этилового спирта. Выход 1.5 г (30.5 %). Бесцветные кристаллы. Спектр ЯМР ¹H соединения **219a** ((CD₃)₂SO, 400.13 МГц, δ, м.д.): 7.47–7.51 (м, 4H, аром), 7.80–7.84 (м, 2H, аром), 7.89–7.92 (м, 1H, аром). Спектр ЯМР ¹³C ((CD₃)₂SO, 100.61 МГц, δ, м.д.): 121.6 (C_N), 125.4 (аром), 125.56 (аром), 125.59 (аром), 126.0 (аром), 127.4 (аром), 127.8 (аром), 128.1 (аром), 130.5 (аром), 131.0 (аром), 133.4 (аром), 166.9 (уш. с., C=NO₂Na). Спектр ИК, ν (см⁻¹): 2203 (C≡N), 1475 (NO₂Na), 1454, 1332, 1266, 1250, 1094, 947, 769.

Общая методика синтеза соединений 220a,б.

0.855 ммоль натриевой соли *аци*-нитропроизводного **219a,б** растворили в 0.85 мл (0.021 моль) абсолютного метанола, к смеси прибавили 0.098 мл (1.71 ммоль) ледяной уксусной кислоты, после чего по каплям при перемешивании прибавили 0.057 мл (0.855 ммоль) акролеина. Смесь нагрели до 45 °С и перемешивали 20 часов при этой температуре. Затем реакционную смесь упарили, прибавили к ней 2 мл дистиллированной воды и экстрагировали хлороформом (3×4 мл). Органическую фазу сушили MgSO₄ и упарили. Продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюент – хлороформ.

2-(1-Нафтил)-2-нитро-5-оксопентаннитрил 220a. Дополнительно очищали перекристаллизацией из смеси гексан–этилацетат 3:1. Выход 150 мг (65%). Бесцветные кристаллы. T_{пл} = 106–108 °С (с разложением). Спектр ЯМР ¹H соединения **220a** (CDCl₃, 400.13 МГц, δ, м.д.): 2.79–2.89 (м, 1H, CH₂CHO),

3.04–3.13 (м, 1H, $\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2\text{CHO}$), 3.22–3.27 (м, 1H, $\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2\text{CH}_2\text{CHO}$), 7.54–7.67 (м, 3H, аром), 7.82–7.85 (м, 1H, аром), 7.93–7.97 (м, 1H, аром), 8.02–8.07 (м, 2H, аром), 9.85 (с, 1 H, CHO). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 100.61 МГц, δ , м.д.): 30.3 ($\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2\text{CHO}$), 39.4 ($\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2\text{CH}_2\text{CHO}$), 89.1 (аром- $\underline{\text{C}}(\text{CN})(\text{NO}_2)$), 114.7 ($\underline{\text{C}}\underline{\text{N}}$), 122.1 (аром), 124.9 (аром), 126.4 (аром), 126.8 (аром), 127.1 (аром), 128.7 (аром), 129.8 (аром), 130.0 (аром), 134.4 (аром), 197.5 ($\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}\text{O}$). Спектр ИК, $\nu(\text{cm}^{-1})$: 2833, 2728, 1727 ($\text{C}=\text{O}$), 1576 (NO_2), 1349, 802, 776. Найдено (%): С, 67,00; Н, 4.32; N, 10.47. Вычислено (%): С, 67,16; Н, 4.51; N, 10.44.

2-Фенил-2-нитро-5-оксопентаннитрил 220б. Выход 123 мг (66 %). Жёлтое масло. Спектр ЯМР ^1H соединения **220б** (CDCl_3 , 400.13 МГц, δ , м.д.): 2.69–2.73 (м, 2H, $\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2\text{CHO}$), 2.82–2.90 (м, 1H, $\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2\text{CH}_2\text{CHO}$), 3.06–3.14 (м, 1H, $\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2\text{CH}_2\text{CHO}$), 7.44–7.51 (м, 3H, Ph), 7.65–7.68 (м, 2H, Ph), 9.73 (уш. с, 1H, $\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}\text{O}$). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 100.61 МГц, δ , м.д.): 30.5 ($\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2\text{CH}_2\text{CHO}$), 39.0 ($\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2\text{CHO}$), 91.3 ($\underline{\text{C}}(\text{CN})\text{NO}_2$), 114.1 ($\underline{\text{C}}\underline{\text{N}}$), 126.4 (Ph), 129.8 (Ph), 130.7 (Ph), 131.8 (Ph), 197.6 ($\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}\text{O}$). Спектр ИК, $\nu(\text{cm}^{-1})$: 1726 ($\text{C}=\text{O}$), 1570 (NO_2), 1452, 1338, 640. Найдено (%): С, 60.99; Н, 4.83; N, 12.63. Вычислено (%): С, 60.55; Н, 4.62; N, 12.84.

Общая методика синтеза соединений 221а,б.

К смеси 3.73 ммоль соединения **220а,б**, 0.24 мл (4.37 ммоль) этиленгликоля и 1.2 мл (13.5 ммоль) бензола прибавили 6 мг (0.034 ммоль) *пара*-толуолсульфоокислоты. Смесь поместили в колбу, соединенную с аналогом насадки Дина-Старка (короткая трубка с воронником, наполненным бензолом). Смесь нагрели до кипения и кипятили до прекращения выделения воды, примерно 3.5 часа. После этого смесь разбавили бензолом и промыли сначала водным раствором гидрокарбоната натрия до $\text{pH} = 9$, затем водой до $\text{pH} = 7$. Сушили MgSO_4 и упарили. Продукт выделяли колоночной хроматографией на силикагеле, изменяя полярность элюента от хлороформа до смеси хлороформа с метанолом 40:1, а затем – хлороформа с метанолом 30:1.

4-(1,3-Диоксолан-2-ил)-2-(1-нафтил)-2-нитробутиронитрил 221a.

Дополнительно продукт очищали перекристаллизацией из смеси гексан–этилацетат 4:1. Выход 710 мг (60 %). Бесцветные кристаллы. $T_{\text{пл}} = 111–113\text{ }^{\circ}\text{C}$ (с разложением). Спектр ЯМР ^1H соединения **221a** (CDCl_3 , 300.13 МГц, δ , м.д.): 1.92–2.04 (м, 1H, CH_2CHOO), 2.16–2.28 (м, 1H, CH_2CHOO), 3.00–3.07 (м, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHOO}$), 3.89–4.02 (м, 4H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 5.05 (д.д., $J_{\text{H,H}}^3 = 4.0$ Гц, $J_{\text{H,H}}^3 = 4.0$ Гц, 1H, OCHO), 7.50–7.66 (м, 3H, аром.), 7.82–7.85 (м, 1H, аром.), 7.91–7.95 (м, 1H, аром.), 7.99–8.03 (м, 1H, аром.), 8.08–8.13 (м, 1H, аром.). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 100.61 МГц, δ , м.д.): 29.1 (CH_2CHOO), 31.6 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHOO}$), 65.11 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 65.14 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 89.4 (аром- $\text{C}(\text{CN})(\text{NO}_2)$), 102.2 (OCHO), 114.7 (CN), 122.0 (аром.), 124.6 (аром.), 126.5 (аром.), 126.66 (аром.), 126.72 (аром.), 128.2 (аром.), 129.7 (аром.), 129.8 (аром.), 132.8 (аром.), 134.2 (аром.). Спектр ИК, ν (cm^{-1}): 2961, 2888, 1571 (NO_2), 1147, 1027, 810, 781. Найдено (%): С, 65.62; Н, 5.08; N, 9.07. Вычислено (%): С, 65.38; Н, 5.16; N, 8.97.

4-(1,3-Диоксолан-2-ил)-2-фенил-2-нитробутиронитрил 221б. Выход 704 мг (70 %). Жёлтое масло. Спектр ЯМР ^1H соединения **221б** (CDCl_3 , 300.13 МГц, δ , м.д.): 1.80–1.90 (м, 2H, CH_2CHOO), 2.61–2.72 (м, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHOO}$), 2.85–2.97 (м, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHOO}$), 3.82–3.95 (м, 4H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 4.94 (т, $J_{\text{H,H}}^3 = 4.0$ Гц, 1H, OCHO), 7.41–7.49 (м, 3H, Ph), 7.66–7.70 (м, 2H, Ph). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 75.46 МГц, δ , м.д.): 29.1 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHO}$), 32.0 (CH_2CHO), 65.16 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 65.19 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 92.0 ($\text{C}(\text{CN})\text{NO}_2$), 102.2 (OCHO), 114.3 (CN), 126.5 (Ph), 129.6 (Ph), 131.1 (Ph), 131.5 (Ph). Спектр ИК, ν (cm^{-1}): 2959, 2890, 1570 (NO_2), 1338, 1138, 1028, 693. Найдено: m/z 285.0846 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{NaO}_4$. Вычислено: $\text{M}+\text{Na} = 285.0850$.

4-(1,3-Диоксолан-2-ил)-2-(1-нафтил) бутиронитрил 222a. К смеси 0.574 г (1.84 ммоль) 4-(1,3-диоксолан-2-ил)-2-(1-нафтил)-2-нитробутилнитрила **221a**, 6 мл (17.1 ммоль) этилового спирта и 3 мл (27.6 ммоль) воды прибавили раствор хлорида аммония 0.108 г (2.02 ммоль) в 3 мл (27.6 ммоль)

воды. Полученную смесь охладили до 10 °С и прибавили к ней небольшими порциями при перемешивании 499 мг (7.67 ммоль) цинковой пыли. После этого реакционной смеси дали медленно нагреться до комнатной температуры и перемешивание продолжали ещё 2 часа. Затем осадок оксида цинка и непрореагировавшего цинка отфильтровали, промыли метанолом (3×4 мл). Полученный раствор упарили, остаток разбавили 5 мл воды и экстрагировали хлороформом. Сушили MgSO₄ и упарили. Продукт выделяли колоночной хроматографией на силикагеле, изменяя полярность элюента от хлороформа до смеси хлороформа с метанолом 40:1. Последовательно с колонки было выделено исходное вещество **221a** (170 мг), а затем продукт **222a**. Выход продукта составил 150 мг (43 %). Коричневое масло. Спектр ЯМР ¹H соединения **222a** (CDCl₃, 400.13 МГц, δ, м.д.): 1.93–1.96 (м, 2H, CH₂CHO), 2.09–2.21 (м, 2H, CH₂CH-аром.), 3.81–3.95 (м, 4H, OCH₂CH₂O), 4.69 (дд, J_{H,H} = 5.4 Гц, J_{H,H} = 9.3 Гц, 1H, CH-аром.), 4.91 (дд, J_{H,H} = 4.3 Гц, J_{H,H} = 4.3 Гц, 1H, OCHO), 7.43–7.58 (м, 3H, аром.), 7.66–7.69 (м, 1H, аром.), 7.79–7.83 (м, 1H, аром.), 7.86–7.89 (м, 1H, аром.), 7.91–7.95 (м, 1H, аром.). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, 75.46 МГц, δ, м.д.): 28.9 (CH₂CHO), 31.0 (CH₂CH-аром.), 34.1 (CH-аром.), 64.95 (OCH₂CH₂O), 65.02 (OCH₂CH₂O), 103.5 (OCHO), 121.0 (CN), 122.2 (аром.), 125.48 (аром.), 125.52 (аром.), 126.1 (аром.), 126.9 (аром.), 129.0 (аром.), 129.3 (аром.), 130.0 (аром.), 131.6 (аром.), 134.0 (аром.).

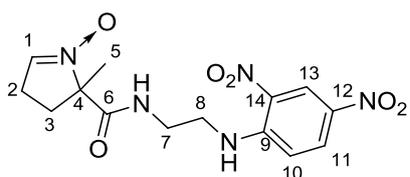
3-(1,3-Диоксолан-2-ил)-1-фенилпропанон оксим 222б. Активировали 230 мг алюминиевой фольги (8.52 ммоль) путем последовательного обезжиривания диэтиловым эфиром и быстрого промывания 0.1 М раствором гидроксида натрия. Водный слой декантировали, фольгу три раза промыли дистиллированной водой, после чего поместили активированный алюминий в 0.07 М раствор хлорида ртути(II) и выдержали две минуты. Водный слой декантировали, полученную амальгаму алюминия перенесли в 20 мл ТГФ, прибавили 0.13 мл (7.2 ммоль) воды и охладили её до 5 °С. К охлаждённой смеси по каплям прибавили раствор 0.73 г (2.8 ммоль) соединения **221б** в 1

мл диэтилового эфира, после чего охлаждение убрали, реакционную смесь нагрели до 60 °С и перемешивали 6.5 часов при этой температуре. Смесь охладили, отфильтровали осадок, промыв его диэтиловым эфиром. Объединённую органическую фазу упарили. Продукт выделяли колоночной хроматографией на силикагеле, постепенно изменяя полярность элюента от гексана, до смеси гексан–этилацетат 4:1. Выход 265 мг (43%). Коричневое масло. Спектр ЯМР ^1H соединения **2226** (CDCl_3 , 400.13 МГц, δ , м.д.): 1.71-1.81 (м, 2H, CH_2CNOH), 1.89-2.00 (м, 2H, $\text{CH}_2\text{CHO}(\text{O})$), 3.73-3.86 (м, 4H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 4.82 (д.д, $J^3_{\text{H,H}} = 4.4$ Гц, $J^3_{\text{H,H}} = 4.4$ Гц, 1H, OCHO), 7.25-7.32 (м, 5H, Ph), 9.61 (уш. с, 1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 100.61 МГц, δ , м.д.): 29.5 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CNOH}$), 30.4 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CNOH}$), 64.57 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 64.62 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 103.0 (OCHO), 125.9 (Ph), 127.0 (Ph), 128,7 (Ph), 135.5 (Ph).

3.2. Модификация сложноэфирной группы в составе ЕМРО

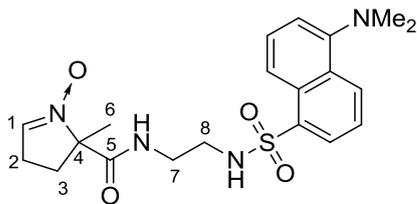
(2-Аминоэтил)амид 2-метил-1-окси-3,4-дигидро-2H-пиррол-2-карбоновой кислоты 224. Раствор 3.9 мл (58 ммоль) этилендиамина и 1 г (5.8 ммоль) ЕМРО **223** в 2 мл метанола выдерживали 2 суток при комнатной температуре, затем упарили до образования густого желтого масла. Продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюент – смесь хлороформ–метанол (30:5), затем смесь хлороформ–метанол–триэтиламин (30:10:1). Выход: 0.45 г (42%). Светло-коричневое масло. Спектр ЯМР ^1H соединения **224** (CDCl_3 , 300.13 МГц, δ , м.д.): 1.63 (с, 3H, CH_3), 2.06 (дт, $J^3_{\text{H,H}} = 7.9$ Гц, $J^2_{\text{H,H}} = 13.5$ Гц, 2H, $\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{CO}$), 2.53 (дт, $J^3_{\text{H,H}} = 7.9$ Гц, $J^3_{\text{H,H}} = 2.7$ Гц, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{N}$), 2.75 (т, $J^3_{\text{H,H}} = 6.2$ Гц, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$), 2.87 – 2.96 (м, 2H, NH_2), 3.23 (квинтет, $J^3_{\text{H,H}} = 6.2$ Гц, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$), 6.92 (т, $J^3_{\text{H,H}} = 2.7$ Гц, $\text{CH}=\text{N}$), 8.56 (уш. с, 1H, NH_2). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 75.46 МГц, δ , м.д.): 24.1 (CH_3), 24.6 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$), 30.4 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$), 41.3 ($\text{N}=\text{CHCH}_2$), 42.4 ($\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{CO}$), 78.6 ($\text{C}(\text{CH}_3)\text{CO}$), 137.1 ($\text{N}=\text{CH}$), 170.9 ($\text{C}=\text{O}$). Спектр ИК, ν (cm^{-1}): 3327 (N-H), 2936, 1660 ($\text{C}=\text{O}$), 1529, 752. Найдено: m/z 185.1160 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2$. Вычислено: 185.1159.

2-Метил-1-окси-3,4-дигидро-2H-пиррол-2-карбоновой кислоты [2-(2,4-динитрофенил-амино)-этил]-амид 225a. Раствор 0.1 г (0.5 ммоль) 2,4-динитрофторбензола и 0.08 мл (0.5 ммоль) триэтиламина в 2.5 мл безводного ацетонитрила прибавили по каплям к раствору (2-аминоэтил)амида 2-метил-1-окси-3,4-дигидро-2H-пиррол-2-карбоновой кислоты **224** (0.1 г, 0.5 ммоль) в 10 мл ацетонитрила. Полученную смесь перемешивали 1.5 суток при комнатной температуре, затем упарили досуха, разбавили 10 мл хлороформа



и промыли насыщенным водным раствором NaCl (2×5 мл), сушили MgSO₄, упарили. Продукт очищали препаративной тонкослойной хроматографией на окиси алюминия, элюент – хлороформ. Выход 0.1 г (55%). Ярко-жёлтое масло. Спектр ЯМР ¹H соединения **225a** (CDCl₃, 400.13 МГц, δ, м.д.): 1.67 (с, 3H, CH₃), 2.15 (м, 1H, C(2)H₂), 2.60 (т, J³_{H,H} = 6.9 Гц, 2H, C(3)H₂), 2.89–2.96 (м, 1H, C(2)H₂), 3.13 (м, 4H, CH₂CH₂NH), 6.96 (уш. с, 1H, C(1)H), 7.03 (д, J³_{H,H} = 9.5 Гц, 1H, H(10)), 8.25 (дд, J³_{H,H} = 2.5 Гц, J³_{H,H} = 9.5 Гц, 1H, H(11)), 8.70 (уш. с, 1H, C(9)–NH), 8.95 (уш. с, 1H, CONH), 9.08 (д, J³_{H,H} = 2.5 Гц, 1H, H(13)). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, 75.46 МГц, δ, м.д.): 24.2 (C(8)), 24.7 (C(7)), 37.9 (C(3)), 43.1 (C(2)), 46.3 (C(5)), 78.5 (C(4)), 114.1 (C(10)), 124.3 (C(13)), 130.5 (C(11)), 130.8 (C(14)), 136.3 (C(12)), 137.8 (C(9)), 148.5 (C(1)), 172.1 (C(6)). Спектр ИК, ν (см⁻¹): 3359 (N–H), 1676 (C=O), 1618, 1607(C=N), 1524 (NO₂), 1335 (NO₂). Найдено: m/z 351.1176 [M]⁺. C₁₄H₁₇N₅O₆. Вычислено: 351.1179.

2-Метил-1-окси-3,4-дигидро-2H-пиррол-2-карбоновой кислоты [2-(5-диметиламинонафталин-1-сульфонамино)-этил]-амид 225b. Раствор 149 мг (0.55 ммоль) дансилхлорида и 0.08 мл (0.55 ммоль) триэтиламина в 2 мл безводного хлороформа прибавили по каплям к охлажденному до 0 °С раствору (2-аминоэтил)амида 2-метил-1-окси-3,4-дигидро-2H-пиррол-2-карбоновой кислоты **224** (102 мг, 0.55 ммоль) в 3 мл хлороформа. Полученную смесь перемешивали 0.5 ч при 0 °С и 1.5 ч при комнатной температуре, затем упарили досуха. Продукт очищали препаративной



тонкослойной хроматографией на окиси алюминия, элюент – смесь хлороформа с метанолом 20 : 1. Выход 65 мг (28 %). Бледно-зелёное масло. Спектр ЯМР ^1H соединения **2256** (CDCl_3 , 300.13 МГц, δ , м.д.): 1.55 (с, 3H, $\text{C}\underline{\text{H}}_3$),

2.01 (дт, $J^3_{\text{H,H}} = 8.0$ Гц, $J^2_{\text{H,H}} = 13.4$ Гц, 1H, C(3) $\underline{\text{H}}$), 2.50 (дт, $J^3_{\text{H,H}} = 7.6$ Гц, $J^2_{\text{H,H}} = 2.7$ Гц, 1H, C(2) $\underline{\text{H}}_2$), 2.79–2.90 (м, 1H, C(3) $\underline{\text{H}}$), 2.83 (с, 6H, N($\text{C}\underline{\text{H}}_3$) $_2$), 3.00 (т, $J^3_{\text{H,H}} = 6.0$ Гц, 2H, C(8) $\underline{\text{H}}_2$), 3.30 (квинтет, $J^3_{\text{H,H}} = 6.0$ Гц, 2H, C(7) $\underline{\text{H}}_2$), 6.69 (уш. с, 1H, $\text{SO}_2\text{N}\underline{\text{H}}$), 7.04 (т, $J^3_{\text{H,H}} = 2.7$ Гц, 1H, C(1) $\underline{\text{H}}$), 7.11 (д, $J^3_{\text{H,H}} = 7.5$ Гц, 1H, аром.), 7.42–7.51 (м, 2H, аром.), 8.16 (дд, $J^3_{\text{H,H}} = 7.3$ Гц, $J^4_{\text{H,H}} = 1.2$ Гц, 1H, аром.), 8.27 (дт, $J^3_{\text{H,H}} = 8.7$ Гц, $J^4_{\text{H,H}} = 0.9$ Гц, 1H, аром.), 8.47 (дт, $J^3_{\text{H,H}} = 8.5$ Гц, $J^4_{\text{H,H}} = 0.9$ Гц, 1H, аром.), 8.54 (уш. т, $J^3_{\text{H,H}} = 5.8$ Гц, 1H, CON $\underline{\text{H}}$). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 75.46 МГц, δ , м.д.): 23.6 (C(6)), 24.9 (C(2)), 30.5 (C(7)), 39.2 (C(3)), 43.1 (C(8)), 45.5 (N($\text{C}\underline{\text{H}}_3$) $_2$), 78.7 (C(4)), 115.2 (аром.), 119.1 (аром.), 123.3 (аром.), 128.3 (аром.), 129.4 (аром.), 129.7 (аром.), 130.0 (аром.), 130.3 (аром.), 135.1 (аром.), 138.8 (C(1)), 152.0 (аром.), 171.3 (C(5)). Спектр ИК, ν (cm^{-1}): 3396 (N–H), 2940, 2863, 1669 (C=O), 1542 (C=N), 1453, 1320 (S=O), 1144 (S=O), 792, 625, 570. Найдено: m/z 418.1664 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{SO}_4$. Вычислено: 418.1669.

3.3. Взаимодействие нитронов с реактивами Гриньяра, содержащими флуоресцентный фрагмент

Общая методика синтеза соединений **228а,б**.

К охлажденному до комнатной температуры раствору реактива Гриньяра (11.81 ммоль) в 13 мл безводного диэтилового эфира, прибавили по каплям раствор 1.0 г (7.87 ммоль) 3,5,5-триметил-3,4-дигидро-2H-пиррол-1-оксида **226** в 1.5 мл безводного диэтилового эфира. При добавлении начал выпадать белый осадок. После добавления всего количества пирролин-1-оксида реакционную смесь перемешивали ещё 40 минут при комнатной температуре, а затем охладили в бане со льдом и аккуратно прибавили 15 мл

насыщенного раствора хлорида аммония при перемешивании. Отделили эфирный слой, водный раствор экстрагировали диэтиловым эфиром (5×20 мл). Объединённый органический экстракт сушили MgSO₄ и упарили. Полученный гидроксилламин **227а,б** растворили в 20 мл хлороформа, прибавили 0.7 г диоксида марганца и перемешивали 5 часов при комнатной температуре, затем диоксид марганца отфильтровали, промыли 30 мл хлороформа. Фильтрат упарили, продукт выделяли колоночной хроматографией на силикагеле, изменяя полярность элюента от хлороформа, до смеси хлороформа с метанолом 50:1.

2-Бензил-2,4,4-триметил-3,4-дигидро-2H-пиррол-1-оксид 228а. Выход 1.10 г (64 %). Светло-жёлтые кристаллы. T_{пл} = 82 – 84 °С (из гексана). Спектр ЯМР ¹H соединения **228а** (CDCl₃, 400.13 МГц, δ, м.д.): 0.28 (с, 3H, CH₃), 1.01 (с, 3H, CH₃), 1.48 (с, 3H, CH₃), 1.80 (дд, АВ-система, J²_{H,H} = 13.4 Гц, 2H, C(CH₃)₂CH₂), 2.89 (дд, АВ-система, J²_{H,H} = 13.8 Гц, 2H, PhCH₂), 6.42 (с, 1H, N=CH), 7.09–7.20 (м, 5H, Ph). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, 100.61 МГц, δ, м.д.): 26.8 (CH₃), 27.9 (CH₃), 29.3 (CH₃), 37.7 (C(CH₃)₂), 43.2 (PhCH₂), 43.6 (CH₂C(CH₃)₂), 78.1 (C(CH₃)CH₂Ph), 126.9 (Ph), 128.3 (Ph), 130.3 (Ph), 136.3 (Ph), 142.1 (CH=N). Спектр ИК, ν (см⁻¹): 2958, 1581 (C=N), 1450, 1243, 1172, 1156, 821, 765, 723, 707, 601. Найдено: m/z 217.1462 [M]⁺. C₁₄H₁₉NO. Вычислено: 217.1461.

2-(1-Нафтилметил)-2,4,4-триметил-3,4-дигидро-2H-пиррол-1-оксид 228в. Выход 1.2 г (60%). Белый порошок. T_{пл} = 79 – 82 °С. Спектр ЯМР ¹H соединения **228в** (CDCl₃, 400.13 МГц, δ, м.д.): 0.02 (с, 3H, CH₃), 0.95 (с, 3H, CH₃), 1.60 (с, 3H, CH₃), 1.75 (дд, АВ-система, J²_{H,H} = 13.4 Гц, 2H, C(CH₃)₂CH₂), 3.47 (дд, АВ-система, J²_{H,H} = 14.4 Гц, 2H, аром-CH₂), 6.46 (с, 1H, N=CH), 7.30–7.39 (м, 2H, аром.), 7.41–7.46 (м, 2H, аром.), 7.66 (д, J³_{H,H} = 8.1 Гц, 1H, аром.), 7.74 (д, J³_{H,H} = 8.1 Гц, 1H, аром.), 7.98 (д, J³_{H,H} = 8.5 Гц, 1H, аром.). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, 100.61 МГц, δ, м.д.): 26.7 (CH₃), 28.4 (CH₃), 29.2 (CH₃), 37.8 (аром.-CH₂), 37.8 (C(CH₃)₂), 43.8 (CH₂C(CH₃)₂), 79.0 (C(CH₃)CH₂-аром.), 123.7 (аром.), 125.3 (аром.), 125.6 (аром.), 126.1 (аром.),

127.6 (аром.), 128.5 (аром.), 128.8 (аром.), 132.8 (аром.), 132.9 (аром.), 133.7 (аром.), 142.0 ($\underline{\text{C}}\text{H}=\text{N}$). Спектр ИК, ν (cm^{-1}): 3026, 2966, 1581 ($\text{C}=\text{N}$), 1453, 1262, 1169, 811, 787, 605. Найдено: m/z 267.1619 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}$. Вычислено: 267.1618.

3.4. Конденсация нитронов с альдегидами, содержащими флуоресцентный фрагмент

Общая методика синтеза соединений 230а-г.

К раствору 15.75 ммоль метилата натрия в 7.5 мл безводного метанола (для соединений **230а,б**) или 7 мл безводного метанола и 20 мл безводного ДМФА (для соединений **230в,г**), при комнатной температуре прибавили 1.00 г (7.87 ммоль) 3,5,5-триметил-3,4-дигидро-2*H*-пиррол-1-оксида **226** и 11.81 ммоль соответствующего альдегида. Реакционную смесь перемешивали 14 часов при комнатной температуре, после чего кипятили ещё 3.5 часа. Затем смесь охладили, вылили в 10 мл дистиллированной воды и экстрагировали хлороформом (3×20 мл). Объединенную органическую фазу сушили MgSO_4 и упарили. Продукт выделяли колоночной хроматографией на силикагеле, изменяя полярность элюента от хлороформа, до смеси хлороформа с метанолом 50:1.

(E)-3,3-Диметил-5-(2-(1-нафтил)винил)-3,4-дигидро-2*H*-пиррол-1-оксид 230а. Выход 1.70 г (80 %). Бледно-жёлтые кристаллы. $T_{\text{пл}} = 113\text{--}115$ °C (из смеси гексан–этилацетат 5:1). Спектр ЯМР ^1H соединения **230а** (CDCl_3 , 400.13 МГц, δ , м.д.): 1.26 (с, 6H, $\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$), 2.81 (с, 2H, $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 3.85 (с, 2H, $\text{N}=\text{C}-\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 7.42–7.53 (м, 4H, аром., аром.- $\underline{\text{C}}\text{H}=\text{CH}$), 7.64 (д, $J_{\text{H,H}}^3 = 16.3$ Гц, 1H, аром.- $\text{HC}=\underline{\text{C}}\text{H}$), 7.78–7.86 (м, 3H, аром.), 8.09 (д, $J_{\text{H,H}}^3 = 8.4$ Гц, 1H, аром.). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 100.61 МГц, δ , м.д.): 28.3 ($\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$), 32.9 ($\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_2$), 43.7 ($\text{N}=\text{C}-\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 75.3 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 118.4 (аром.- $\text{HC}=\underline{\text{C}}\text{H}$), 123.0 (аром.), 124.5 (аром.), 125.8 (аром.), 126.1 (аром.), 126.6 (аром.), 128.9 (аром.), 129.6 (аром.), 131.4 (аром.), 132.8 (аром.- $\text{HC}=\underline{\text{C}}\text{H}$), 133.0 (аром.), 133.8 (аром.), 143.9 ($\underline{\text{C}}=\text{N}$). Спектр ИК, ν (cm^{-1}): 2955, 1539 ($\text{C}=\text{N}$), 1406, 1285, 1260, 1224,

1162, 981, 798, 781, 661. Найдено: m/z 265.1463 $[M]^+$. $C_{18}H_{19}NO$. Вычислено: 265.1461.

(E)-3,3-Диметил-5-(2-(4-метоксинафтил-1)винил)-3,4-дигидро-2H-пиррол-1-оксид 230б. Выход 2.00 г (86%). Жёлтые кристаллы. $T_{пл} = 154.4$ °C (из смеси гексан–этилацетат 4:1). Спектр ЯМР 1H соединения **230б** ($CDCl_3$, 400.13 МГц, δ , м.д.): 1.24 (с, 6H, $C(CH_3)_2$), 2.77 (с, 2H, $CH_2C=N$), 3.83 (с, 2H, $CH_2N=C$), 3.97 (с, 3H, CH_3O), 6.79 (д, $J_{H,H}^3 = 8.2$ Гц, 1H, аром.), 7.39 (д, $J_{H,H}^3 = 8.2$ Гц, 1H, аром.– $CH=CH$), 7.43–7.488 (м, 1H, аром.), 7.50–7.56 (м, 2H, аром. и аром.– $CH=CH$), 7.81 (д, $J_{H,H}^3 = 8.2$ Гц, 1H, аром.), 8.01–8.05 (м, 1H, аром.), 8.25–8.28 (м, 1H, аром.). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$, 100.61 МГц, δ , м.д.): 28.3 ($C(CH_3)_2$), 32.9 ($C(CH_3)_2$), 43.6 ($CH_2C=N$), 55.7 (CH_3O), 75.1 ($CH_2N=C$), 104.1 (аром.), 116.1 (аром.), 122.6 (аром.), 122.8 ($CH=CH$ –аром.), 125.2 (аром.), 125.4 ($CH=CH$ –аром.), 125.6 (аром.), 127.1 (аром.), 132.0 (аром.), 132.8 (аром.), 144.3 ($C=N$), 156.6 (аром.). Спектр ИК, ν (cm^{-1}): 2955, 1578 ($C=N$), 1545, 1463, 1402, 1373, 1281, 1229, 1096, 963, 766. Найдено (%): C, 77.32; H, 6.97; N, 4.68. Вычислено (%): C, 77.26; H, 7.17; N, 4.74.

(E)-3,3-Диметил-5-(2-(9-антранил)винил)-3,4-дигидро-2H-пиррол 1-оксид 230в. Выход 1.80 г (73%). Оранжевые кристаллы. $T_{пл} = 191.4$ °C (из этилацетата). Спектр ЯМР 1H соединения **230в** ($CDCl_3$, 400.13 МГц, δ , м.д.): 1.33 (с, 6H, $C(CH_3)_2$), 2.92 (с, 2H, $CH_2C=N$), 3.93 (с, 2H, $CH_2N=C$), 7.32 (д, $J_{H,H}^3 = 16.7$ Гц, 1H, аром.– $CH=CH$), 7.41–7.48 (м, 4H, аром.), 7.76 (д, $J_{H,H}^3 = 16.7$ Гц, 1H, аром.– $CH=CH$), 7.93–7.97 (м, 2H, аром.), 8.20–8.24 (м, 2H, аром.), 8.36 (с, 1H, аром.). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$, 100.61 МГц, δ , м.д.): 28.5 ($C(CH_3)_2$), 33.0 ($C(CH_3)_2$), 43.8 ($CH_2C=N$), 75.4 ($CH_2N=C$), 124.7 (аром.– $CH=CH$), 125.5 (4C, аром.), 126.2 (2C, аром.), 128.0 (аром.), 128.9 (2C, аром.), 129.4 (2C, аром.), 130.6 (аром.), 131.4 (2C, аром.), 133.6 (аром.– $CH=CH$), 144.2 ($C=N$). Спектр ИК, ν (cm^{-1}): 3043, 2959, 1541 ($C=N$), 1444, 1284, 1272, 1230, 1213, 1174, 1160, 891, 850, 739. Найдено (%): C, 83.42; H, 6.66; N, 4.58. Вычислено (%): C, 83.78; H, 6.71; N, 4.44.

(E)-3,3-Диметил-5-(2-(1-метил-2-фенил-индолил-3)винил)-3,4-дигидро-2H-пиррол 1-оксид 230г. Выход 0.70 г (26%). $T_{\text{пл}} = 212 - 215$ °С с разложением (из смеси гексан–этилацетат 5:1). Жёлтые кристаллы. Спектр ЯМР ^1H соединения **230г** (CDCl_3 , 300.13 МГц, δ , м.д.): 1.16 (с, 6H, $\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$), 2.49 (с, 2H, $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{C}=\text{N}$), 3.56 (с, 3H, NCH_3), 3.76 (с, 2H, $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{N}=\text{C}$), 6.78 (д, $J_{\text{H,H}}^3 = 16.7$ Гц, 1H, аром.– $\underline{\text{C}}\text{H}=\underline{\text{C}}\text{H}$), 7.24–7.29 (м, 2H, аром.), 7.30–7.32 (м, 1H, аром.), 7.34–7.38 (м, 3H, аром. и аром.– $\underline{\text{C}}\text{H}=\underline{\text{C}}\text{H}$), 7.42–7.52 (м, 3H, аром.), 8.15 – 8.19 (м, 1H, аром.). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 75.47МГц, δ , м.д.): 28.3 ($\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$), 38.5 ($\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_2$), 43.1 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{C}=\text{N}$), 74.7 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{N}=\text{C}$), 109.9 (аром.), 111.9 (аром.), 112.4 (аром.), 121.4 (аром.), 121.6 (аром.), 123.1 (аром.), 125.2 (аром.), 128.6 (2C, аром.), 129.0 (аром.– $\underline{\text{C}}\text{H}=\underline{\text{C}}\text{H}$), 130.5 (аром.), 130.9 (2C, аром.), 131.0 (аром.– $\underline{\text{C}}\text{H}=\underline{\text{C}}\text{H}$), 138.0 (аром.), 143.4 (аром.), 145.3 (C=N). Спектр ИК, ν (cm^{-1}): 2925, 1606 (C=N), 1549, 1470, 1440, 1384, 1281, 1227, 1157, 1069, 957, 822, 739, 698. Найдено: m/z 344.1880 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}$. Вычислено: 344.1883.

(E)-2,4,4-Триметил-2-(2-(1-нафтил)винил)пирролидин-1-ол 231а. К раствору метиллития, полученному из 143 мг (20.4 ммоль) лития и 0.63 мл (10.2 ммоль) метилиодида в 9 мл безводного диэтилового эфира, при комнатной температуре прибавили по каплям раствор 900 мг (3.4 ммоль) соединения **230а** в 3 мл безводного ТГФ. После окончания прибавления смесь перемешивали 2 часа при комнатной температуре, затем охладили до -10 °С и прибавили 10 мл дистиллированной воды. Полученный раствор перемешивали 15 минут, после чего отделили эфирный слой и промыли его водой (1×10 мл). Объединённую водную фазу экстрагировали хлороформом (3×20 мл). Объединённый органический экстракт сушили MgSO_4 и упарили досуха, полученный осадок несколько раз промыли диэтиловым эфиром и отфильтровали. Выход 850 мг (90 %). Белый порошок. Спектр ЯМР ^1H соединения **231а** (CDCl_3 , 400.13 МГц, δ , м.д.): 1.13 (с, 6H, $\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$), 1.45 (с, 3H, $\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 1.84 (дд, АВ-система, $J_{\text{H,H}}^2 = 13.0$ Гц, 2H, $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 3.00 (с, 2H, $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{NOH}$), 6.54 (д, $J_{\text{H,H}}^3 = 15.4$ Гц, 2H, аром.– $\underline{\text{C}}\text{H}=\underline{\text{C}}\text{H}$), 7.22 (д, $J_{\text{H,H}}^3 = 15.4$ Гц, 2H, аром.– $\underline{\text{C}}\text{H}=\underline{\text{C}}\text{H}$), 7.37–7.51 (м, 4H, аром. и N–OH), 7.60 (д, $J_{\text{H,H}}^3 = 6.1$ Гц,

1H, аром.), 7.73 (д, $J_{H,H}^3 = 7.6$ Гц, 1H, аром.), 7.82 (д, $J_{H,H}^3 = 6.9$ Гц, 1H, аром.), 8.09 (д, $J_{H,H}^3 = 7.3$ Гц, 1H, аром.). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 75.47 МГц, δ , м.д.): 30.9 ($\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$), 31.1 ($\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 33.2 ($\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_2$), 50.9 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 68.5 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{NOH}$), 69.1 ($\underline{\text{C}}\text{CH}_3$), 123.9 (аром.), 124.0 (аром.), 125.8 (2C, аром.), 126.0 (аром.), 126.2 (аром.- $\underline{\text{C}}\text{H}=\underline{\text{C}}\text{H}$), 127.7 (аром.), 128.6 (аром.), 131.4 (аром.), 133.7 (аром.), 135.4 (аром.), 138.4 (аром.- $\underline{\text{C}}\text{H}=\underline{\text{C}}\text{H}$). Спектр ИК, ν (cm^{-1}): 3227 (OH), 2964, 2925, 2854, 1445, 1169, 1082, 980, 792, 779. Найдено: m/z 281.1773 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NO}$. Вычислено: 281.1774.

(E)-2,4,4-Триметил-2-(2-(1-нафтил)винил)-3,4-дигидро-2H-пиррол-1-оксид 232a. 80 мг (0.28 ммоль) гидроксиламина **231a** растворили в 5 мл ТГФ, прибавили 10 мг диоксида марганца и перемешивали реакционную смесь 0.5 часа при комнатной температуре, затем диоксид марганца отфильтровали, промыли 30 мл хлороформа. Фильтрат упарили, продукт выделяли препаративной тонкослойной хроматографией на окиси алюминия, элюент – хлороформ. Выход 65 мг (80 %). Бесцветные кристаллы. $T_{\text{пл}} = 134 - 136$ °С (из смеси гексан : этилацетат = 4 : 1). Спектр ЯМР ^1H соединения **232a** (CDCl_3 , 300.13 МГц, δ , м.д.): 1.26 (с, 6H, $\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$), 1.74 (с, 3H, $\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 2.28 (дд, АВ-система, $J_{H,H}^2 = 13.2$ Гц, 2H, $\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 6.45 (д, $J_{H,H}^3 = 16.0$ Гц, 1H, аром.- $\underline{\text{C}}\text{H}=\underline{\text{C}}\text{H}$), 6.77 (с, 1H, $\underline{\text{C}}\text{H}=\text{N}$), 7.33–7.51 (м, 4H, аром. и аром.- $\underline{\text{C}}\text{H}=\underline{\text{C}}\text{H}$), 7.74 (д, $J_{H,H}^3 = 8.1$ Гц, 1H, аром.), 7.78–7.83 (м, 1H, аром.), 8.02–8.07 (м, 1H, аром.). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 75.47 МГц, δ , м.д.): 26.4 ($\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 28.0 ($\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$), 28.5 ($\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$), 38.8 ($\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_2$), 48.8 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 78.4 ($\text{C}=\text{N}-\underline{\text{C}}$), 123.8 (аром.), 124.2 (аром.), 125.6 (аром.), 125.9 (аром.), 126.2 (аром.), 127.3 (аром.- $\underline{\text{C}}\text{H}=\underline{\text{C}}\text{H}$), 128.3 (аром.), 128.6 (аром.), 131.3 (аром.), 133.6 (аром.), 134.1 (аром.), 134.9 (аром.- $\underline{\text{C}}\text{H}=\underline{\text{C}}\text{H}$), 141.3 ($\underline{\text{C}}\text{H}=\text{N}$). Спектр ИК, ν (cm^{-1}): 3043, 2960, 1580 ($\text{C}=\text{N}$), 1242, 1163, 959, 802, 791. Найдено: m/z 279.1614 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}$. Вычислено: 279.1618.

Общая методика получения соединений 232б,в.

К раствору метиллития, полученному из 200 мг (28.47 ммоль) лития и 0.89 мл (14.24 ммоль) метилиодида в 10 мл безводного диэтилового эфира,

при комнатной температуре прибавили по каплям раствор 4.75 ммоль соединения **230б,в** в 15 мл безводного ТГФ. После окончания прибавления смесь перемешивали 2 часа при комнатной температуре, затем охладили до $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ и прибавили 10 мл дистиллированной воды. Полученный раствор перемешивали 15 минут, после чего отделили эфирный слой, а водный экстрагировали хлороформом (4×20 мл). Объединенный органический экстракт сушили MgSO_4 и упарили досуха. Полученный остаток растворили в 30 мл хлороформа, прибавили 200 мг диоксида марганца и перемешивали 1 час при комнатной температуре. Затем диоксид марганца отфильтровали, промыли 80 мл хлороформа. Фильтрат упарили, продукт выделяли колоночной хроматографией на силикагеле, изменяя полярность элюента от хлороформа, до смеси хлороформа с метанолом 50:1.

(E)-2,4,4-Триметил-2-(2-(4-метоксинафтил-1)винил)-3,4-дигидро-2H-пиррол 1-оксид 232б. Выход 1.20 г (80 %). Светло-жёлтые кристаллы. $T_{\text{пл}} = 116.4\text{ }^{\circ}\text{C}$ (из смеси гексан : этилацетат = 5 : 1). Спектр ЯМР ^1H соединения **232б** (CDCl_3 , 300.13 МГц, δ , м.д.): 1.25 (с, 6H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.73 (с, 3H, CH_3), 2.27 (дд, АВ-система, $J_{\text{H,H}}^2 = 13.3$ Гц, 2H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2$), 3.96 (с, 3H, CH_3O), 6.37 (д, $J_{\text{H,H}}^3 = 15.9$ Гц, 1H, $\text{CH}=\text{CH}$ -аром.), 6.74 (д, $J_{\text{H,H}}^3 = 8.2$ Гц, 1H, аром.), 6.76 (с, 1H, $\text{CH}=\text{N}$), 7.27 (д, $J_{\text{H,H}}^3 = 15.9$ Гц, 1H, $\text{CH}=\text{CH}$ -аром.), 7.41–7.53 (м, 3H, аром.), 7.96–8.01 (м, 1H, аром.), 8.23–8.27 (м, 1H, аром.). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 75.46 МГц, δ , м.д.): 26.5 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 28.1 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 28.5 ($\text{CH}_3\text{CCH}=\text{CH}$), 38.8 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 48.8 (CH_2), 55.6 (CH_3O), 78.5 ($\text{CH}_3\text{CCH}=\text{CH}$), 103.8 (аром.), 122.5 (аром.), 123.5 (аром.), 124.4 (аром.), 125.2 (аром.), 125.5 (аром.), 126.5 (аром.), 126.7 (аром.), 127.2 ($\text{CH}=\text{CH}$ -аром.), 132.1 (аром.), 132.9 ($\text{CH}=\text{CH}$ -аром.), 141.3 ($\text{CH}=\text{N}$), 155.6 (аром.). Спектр ИК, ν (cm^{-1}): 2964, 1575 (C=N), 1462, 1388, 1271, 1244, 1164, 1095, 821, 766. Найдено (%): С, 77.20; Н, 7.51; N, 4.58. Вычислено (%): С, 77.64; Н, 7.49; N, 4.53.

(E)-2,4,4-Триметил-2-(2-(9-антранил)винил)-3,4-дигидро-2H-пиррол 1-оксид 232в. Выход 0.70 г (50%). $T_{\text{пл}} = 135 - 137\text{ }^{\circ}\text{C}$ (с разложением). Оранжевый порошок. Спектр ЯМР ^1H соединения **232в** (CDCl_3 , 400.13 МГц,

δ , м.д.): 1.32 (с, 6H, C(CH₃)₂), 1.89 (с, 3H, CH₃), 2.35 (дд, АВ-система, $J^2_{H,H} = 13.3$ Гц, 2H, C(CH₃)₂CH₂), 6.22 (д, $J^3_{H,H} = 16.4$ Гц, 1H, CH=CH-аром.), 6.99 (CH=N), 7.38–7.48 (м, 5H, аром. и CH=CH-аром.), 7.93–7.97 (м, 2H, аром.), 8.20–8.24 (м, 2H, аром.), 8.34 (с, 1H, аром.). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, 100.61 МГц, δ , м.д.): 25.6 (C(CH₃)₂), 28.0 (C(CH₃)₂), 28.3 (CH₃CCH=CH), 39.0 (C(CH₃)₂), 48.7 (CH₂), 78.2 (CH₃CCH=CH), 125.0 (2C, аром.), 125.5 (2C, аром.), 126.5 (аром.), 126.7 (CH=CH-аром.), 128.4 (аром.), 129.3 (2C, аром.), 131.1 (аром.), 131.2 (2C, аром.), 139.5 (CH=CH-аром.), 143.2 (CH=N). Спектр ИК, ν (см⁻¹): 3022, 2963, 2866, 1700 (C=N), 1574, 1455, 1441, 1350, 1267, 1244, 1158, 992, 894, 738, 608. Найдено: m/z 329.1774 [M]⁺. C₂₃H₂₃NO. Вычислено: 329.1772.

Общая методика гидрирования соединений 230а,б при атмосферном давлении.

6.55 ммоль соединения **230а,б** растворили в 40 мл смеси этилацетата с метанолом (20:1), восстановление проводили водородом на катализаторе Pd/C (5% Pd) при атмосферном давлении. Реакция продолжалась 20 часов. Катализатор отфильтровали и промыли 50 мл этилацетата. Фильтрат упарили. Продукт выделяли колоночной хроматографией на силикагеле, изменяя полярность элюента от этилацетата до смеси этилацетата с метанолом 1:1. Последовательно выделено соединение **234а,б** и соединение **233а,б**.

3,3-Диметил-5-(2-(1-нафтил)-этил)-3,4-дигидро-2H-пиррол 234а.

Выход 165 мг (10 %). Красно-коричневое масло. Спектр ЯМР ¹H соединения **234а** (CDCl₃, 300.13 МГц, δ , м.д.): 1.08 (с, 6H, C(CH₃)₂), 2.31 (т, $J^4_{H,H} = 1.7$ Гц, 2H, (CH₃)₂CCH₂C=N), 2.67–2.74 (м, 2H, CH₂-CH₂-аром.), 3.35–3.42 (м, 2H, CH₂CH₂-аром.), 3.59 (п, 2H, $J^4_{H,H} = 1.7$ Гц, (CH₃)₂C-CH₂-N=C), 7.33–7.41 (м, 2H, аром.), 7.43–7.54 (м, 2H, аром.), 7.69–7.73 (м, 1H, аром.), 7.82–7.86 (м, 1H, аром.), 8.04–8.08 (м, 1H, аром.). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, 75.46 МГц, δ , м.д.): 28.1 (C(CH₃)₂), 29.5 (CH₂C=N), 35.1 (CH₂CH₂-аром.), 38.4 (C(CH₃)₂), 52.7 (CH₂CH₂-аром.), 74.3 (CH₂-N=C), 123.7 (аром.), 125.5 (аром.), 125.6 (аром.),

125.8 (аром.), 126.0 (аром.), 126.9 (аром.), 128.8 (аром.), 131. 8 (аром.), 133.9 (аром.), 137.7 (аром.), 177.3 ($\underline{\text{C}}=\text{N}$). Спектр ИК, ν (cm^{-1}): 2953, 2928, 2864, 1639 ($\text{C}=\text{N}$), 1462, 1428, 798, 780. Найдено: m/z 250.1588 $[\text{M}-1]^+$. $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}$. Вычислено: 251.1669 $[\text{M}]^+$.

3,3-Диметил-5-(2-(1-нафтил)этил)-3,4-дигидро-2H-пиррол-1-оксид

233a. Выход 1.40 г (80 %). Красно-коричневое масло. Спектр ЯМР ^1H соединения **233a** (CDCl_3 , 400.13 МГц, δ , м.д.): 0.94 (с, 6H, $\text{C}(\underline{\text{CH}}_3)_2$), 2.11 (с, 2H, $\underline{\text{CH}}_2\text{C}=\text{N}$), 2.87 (т, $J^3_{\text{H,H}} = 7.5$ Гц, 2H, $\underline{\text{CH}}_2\text{CH}_2$ -аром.), 3.27 (т, $J^3_{\text{H,H}} = 7.5$ Гц, 2H, $\text{CH}_2\underline{\text{CH}}_2$ -аром.), 3.72 (с, 2H, $\text{C}=\text{N}(\text{O})-\underline{\text{CH}}_2$), 7.28–7.33(м, 2H, аром.), 7.39–7.44 (м, 1H, аром.), 7.45–7.50 (м, 1H, аром.), 7.63–7.67 (м, 1H, аром.), 7.78 (д, $J^3_{\text{H,H}} = 8.1$ Гц, 1H, аром.), 8.01 (д, $J^3_{\text{H,H}} = 8.4$ Гц, 1H, аром.). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 100.61 МГц, δ , м.д.): 27.3 ($\text{CH}_2-\underline{\text{CH}}_2$ -аром.), 27.6 ($\underline{\text{CH}}_2\text{C}=\text{N}$), 28.1 ($\text{C}(\underline{\text{CH}}_3)_2$), 32.3 ($\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_2$), 46.9 ($\underline{\text{CH}}_2\text{CH}_2$ -аром.), 74.2 ($\text{C}=\text{N}-\underline{\text{CH}}_2$), 123.5 (аром.), 125.6 (аром.), 125.7 (аром.), 125.9 (аром.), 126.3 (аром.), 127.2 (аром.), 128.8 (аром.), 131.8 (аром.), 133.8 (аром.), 136.3 (аром.), 151.3 ($\underline{\text{C}}=\text{N}$). Спектр ИК, ν (cm^{-1}): 2958, 1625, 1597 ($\text{C}=\text{N}$), 1431, 1319, 1249, 1167, 800, 754. Найдено: m/z 267.1615 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}$. Вычислено: 279. 1618.

3,3-Диметил-5-(2-(4-метоксиафтил-1)-этил)-3,4-дигидро-2H-пиррол

234б. Выход 220 мг (12%). Красно-коричневое масло. Спектр ЯМР ^1H соединения **234б** (CDCl_3 , 400.13 МГц, δ , м.д.): 1.05 (с, 6H, $\text{C}(\underline{\text{CH}}_3)_2$), 2.30 (т, $J^4_{\text{H,H}} = 1.5$ Гц, 2H, $(\text{CH}_3)_2\text{C}\underline{\text{CH}}_2\text{C}=\text{N}$), 2.69–2.74 (м, 2H, $\underline{\text{CH}}_2-\text{CH}_2$ -аром.), 3.24–3.29 (м, 2H, $\text{CH}_2\underline{\text{CH}}_2$ -аром.), 3.58 (п, $J^4_{\text{H,H}} = 1.5$ Гц, 2H, $(\text{CH}_3)_2\text{C}-\underline{\text{CH}}_2-\text{N}=\text{C}$), 3.93 (с, 3H, $\underline{\text{CH}}_3\text{O}$), 6.69 (д, $J^3_{\text{H,H}} = 7.9$ Гц, 1H, аром.), 7.22 (д, $J^3_{\text{H,H}} = 7.9$ Гц, 1H, аром.), 7.43–7.47 (м, 1H, аром.), 7.49–7.54 (м, 1H, аром.), 7.96 (д, $J^3_{\text{H,H}} = 8.4$ Гц, 1H, аром.), 8.28–8.31 (м, 1H, аром.). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 100.61 МГц, δ , м.д.): 27.9 ($\text{C}(\underline{\text{CH}}_3)_2$), 29.1 ($\underline{\text{CH}}_2\text{C}=\text{N}$), 34.8 ($\text{CH}_2\underline{\text{CH}}_2$ -аром.), 38.1 ($\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_2$), 52.6 ($\underline{\text{CH}}_2\text{CH}_2$ -аром.), 55.4 ($\underline{\text{CH}}_3\text{O}$), 72.9 ($\underline{\text{CH}}_2-\text{N}=\text{C}$), 103.4 (аром.), 122.7 (аром.), 123.4 (аром.), 124.9 (аром.), 125.6 (аром.), 126.0 (аром.), 126.5 (аром.), 129.0 (аром.), 132.5 (аром.), 154.4 (аром.), 179.4 ($\underline{\text{C}}=\text{N}$). Спектр ИК, ν (cm^{-1}):

2955, 2932, 2866, 1711, 1640 (C=N), 1588, 1464, 1391, 1274, 1246, 1094, 766.
Найдено: m/z 281.1772 [M]⁺. C₁₉H₂₃NO. Вычислено: 281.1774.

3,3-Диметил-5-(2-(4-метоксиафтил-1)-этил)-3,4-дигидро-2H-пиррол-1-оксид 233б. Выход 1.64 г (83%). Красно-коричневое масло. Спектр ЯМР ¹H соединения **233б** (CDCl₃, 400.13 МГц, δ, м.д.): 0.93 (с, 6H, C(CH₃)₂), 2.08 (с 2H, (CH₃)₂CCH₂C=N), 2.79 (т, $J^3_{H,H} = 7.6$ Гц, 2H, CH₂-CH₂-аром.), 3.19 (т, $J^3_{H,H} = 7.6$ Гц, 2H, CH₂-CH₂-аром.), 3.66 (с, 2H, (CH₃)₂C-CH₂-N=C), 3.86 (с, 3H, CH₃O), 6.63 (д, $J^3_{H,H} = 7.8$ Гц, 1H, аром.), 7.15 (д, $J^3_{H,H} = 7.8$ Гц, 1H, аром.), 7.36–7.41 (м, 1H, аром.), 7.44–7.49 (м, 1H, аром.), 7.94 (д, $J^3_{H,H} = 8.5$ Гц, 1H, аром.), 8.20–8.24 (м, 1H, аром.). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, 100.61 МГц, δ, м.д.): 26.8 (CH₂-CH₂-аром.), 27.7 (CH₂C=N), 27.9 (C(CH₃)₂), 32.2 (C(CH₃)₂), 46.9 (CH₂CH₂-аром.), 55.3 (CH₃O), 74.3 (C=N-CH₂), 103.2 (аром.), 122.5 (аром.), 123.2 (аром.), 124.8 (аром.), 125.6 (аром.), 125.7 (аром.), 126.5 (аром.), 128.0 (аром.), 132.4 (аром.), 149.8 (C=N), 154.4 (аром.). Спектр ИК, ν (см⁻¹): 2959, 1708, 1587 (C=N), 1464, 1393, 1373, 1273, 1248, 1226, 1161, 1093, 767.
Найдено: m/z 297.1772 [M]⁺. C₁₉H₂₃NO. Вычислено: 297.1773.

Общая методика получения соединений 236а,б.

К охлажденному до комнатной температуры раствору реактива Гриньяра, полученному из 510 мг (21.20 ммоль) магния и 1.31 мл (21.00 ммоль) метилйодида в 15 мл безводного диэтилового эфира, прибавили по каплям раствор 5.24 ммоль соединения **236а,б** в 5 мл диэтилового эфира. После добавления всего количества нитрона реакцию смесь перемешивали ещё 2 часа при комнатной температуре, а затем охладили в бане со льдом и аккуратно прибавили 15 мл насыщенного раствора хлорида аммония при перемешивании. Эфирный слой отделили, водный экстрагировали хлороформом (4×20 мл). Объединенную органическую фазу сушили MgSO₄ и упарили досуха. Полученный остаток растворили в 30 мл хлороформа, прибавили 200 мг диоксида марганца и перемешивали 1 час при комнатной температуре. Затем диоксид марганца отфильтровали, промыли 80 мл хлороформа. Фильтрат упарили, продукт выделяли колоночной

хроматографией на силикагеле, изменяя полярность элюента от хлороформа, до смеси хлороформа с метанолом 50:1.

2,4,4-Триметил-2-(2-(1-нафтил)этил)-3,4-дигидро-2H-пиррол 1-оксид 236а. Выход 0.90 г (60 %). $T_{пл} = 111 - 112$ °С (из смеси гексан : этилацетат = 5 : 1). Бесцветные кристаллы. Спектр ЯМР 1H соединения **236а** ($CDCl_3$, 400.13 МГц, δ , м.д.): 1.26 (с, 3H, $C(CH_3)_2$), 1.28 (с, 3H, $C(CH_3)_2$), 1.54 (с, 3H, CH_3), 1.92–2.00 (м, 2H, CH_2CH_2 -аром.), 2.24–2.30 (м, 2H, CH_2CH_2 -аром.), 3.01–3.06 (м, 2H, $(CH_3)_2CCH_2$), 6.73 (с, 1H, $CH=N$), 7.30–7.37 (м, 2H, аром.), 7.42–7.46 (м, 1H, аром.), 7.49–7.53 (м, 1H, аром.), 7.68 (д, $J_{H,H}^3 = 7.8$ Гц, 1H, аром.), 7.79–7.82 (м, 1H, аром.), 8.10 (д, $J_{H,H}^3 = 8.5$ Гц, 1H, аром.). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$, 100.61 МГц, δ , м.д.): 27.1 (CH_2-CH_2 -аром.), 27.7 ($CH_2C(CH_3)_2$), 28.6 ($C(CH_3)_2$), 29.1 ($C(CH_3)_2$), 38.1 ($C(CH_3)_2$), 39.8 (CH_3), 45.8 (CH_2-CH_2 -аром.), 77.3 ($C=N-C(CH_3)CH_2$), 123.8 (аром.), 125.6 (2C, аром.), 126.1 (аром.), 126.2 (аром.), 127.0 (аром.), 128.8 (аром.), 131.9 (аром.), 133.9 (аром.), 137.4 (аром.), 141.2 ($CH=N$). Спектр ИК, ν (cm^{-1}): 2963, 1577 ($C=N$), 1459, 1264, 1237, 1170, 800, 781, 729. Найдено: m/z 281.1771 $[M]^+$. $C_{18}H_{21}NO$. Вычислено: 281.1774.

2,4,4-Триметил-2-(2-(4-метоксинафтил-1)этил)-3,4-дигидро-2H-пиррол 1-оксид 236б. Выход 1.21 г (74%). Бесцветные кристаллы. $T_{пл} = 144 - 146$ °С (из смеси гексан : этилацетат = 4 : 1). Спектр ЯМР 1H соединения **236б** ($CDCl_3$, 300.13 МГц, δ , м.д.): 1.26 (с, 3H, $C(CH_3)_2$), 1.28 (с, 3H, $C(CH_3)_2$), 1.53 (с, 3H, CH_3), 1.93–2.02 (м, 2H, CH_2CH_2 -аром.), 2.21–2.29 (м, 2H, CH_2CH_2 -аром.), 2.92–2.99 (м, 2H, $(CH_3)_2CCH_2$), 3.94 (с, 3H, CH_3O), 6.69 (д, $J_{H,H}^3 = 7.8$ Гц, 1H, аром.), 6.79 (с, 1H, $CH=N$), 7.21 (д, $J_{H,H}^3 = 7.8$ Гц, 1H, аром.), 7.41–7.47 (м, 1H, аром.), 7.50–7.56 (м, 1H, аром.), 8.00 (д, $J_{H,H}^3 = 8.3$ Гц, 1H, аром.), 8.25–8.29 (м, 1H, аром.). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$, 75.46 МГц, δ , м.д.): 27.0 (CH_2-CH_2 -аром.), 27.2 ($CH_2C(CH_3)_2$), 28.5 ($C(CH_3)_2$), 29.0 ($C(CH_3)_2$), 38.3 ($C(CH_3)_2$), 39.9 (CH_3), 45.8 (CH_2-CH_2 -аром.), 55.5 (CH_3O), 77.5 ($C=N-C(CH_3)CH_2$), 103.5 (аром.), 122.6 (аром.), 123.6 (аром.), 125.0 (аром.), 125.8 (аром.), 126.0 (аром.), 126.7 (аром.), 129.2 (аром.), 132.6 (аром.), 142.1

($\underline{\text{C}}\text{H}=\text{N}$), 154.4 (аром.). Спектр ИК, ν (cm^{-1}): 2965, 2927, 1589 ($\text{C}=\text{N}$), 1464, 1393, 1268, 1250, 1161, 1090, 822, 775. Найдено: m/z 311.1889 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}_2$. Вычислено: 311.1876.

3.5. Синтез нитроксильных радикалов ряда пирролидина, содержащих флуоресцентный заместитель

3.5.2. Использование реакция присоединения металлоорганических соединений к гетероциклическим нитронам

Общая методика получения соединений 238 а,б.

К раствору 33 ммоль реактива Гриньяра в 30 мл безводного эфира по каплям прибавили раствор 11 ммоль нитрона в 15 мл безводного ТГФ. После добавления всего количества нитрона реакционную смесь перемешивали еще 2 часа при комнатной температуре, затем охладили в бане со льдом и аккуратно прибавили 30 мл насыщенного водного раствора хлорида аммония. Органический слой отделили, водный экстрагировали хлороформом (3×30 мл). Объединенный органический экстракт сушили MgSO_4 , осушитель отфильтровывали, фильтрат упарили досуха. Полученный остаток растворили в 20 мл хлороформа, к нему прибавили 200 мг диоксида марганца, перемешивали 2 ч при комнатной температуре, после чего окислитель отфильтровали. Фильтрат упарили, продукт выделяли колоночной хроматографией на силикагеле, элюент смесь хлороформа с метанолом 30:1.

2-Этил-4,4-диметил-2-(2-(нафтил-1)этил)-3,4-дигидро-2Н-пиррол-1-оксид 238а. Выход 2.43 г (75%). Желтое масло. Спектр ЯМР ^1H соединения **238а** (CDCl_3 , 500.13 МГц, δ , м.д.): 0.92 (т, $J^3_{\text{H,H}} = 7.4$ Гц, 3H, CH_2CH_3), 1.26 (с, 3H, CH_3), 1.30 (с, 3H, CH_3), 1.78 (м, 1H, CH_2CH_3), 1.92 (м, 2H, CH_2CH_2 -аром.), 2.08 (дд, АВ-система, $J^2_{\text{H,H}} = 13.7$ Гц, 2H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2$), 2.28 (м, 1H, CH_2CH_3), 3.05 (м, 2H, CH_2CH_2 -аром.), 6.76 (с, 1H, $\text{CH}=\text{N}$), 7.35 (м, 2H, аром.), 7.44 (м, 1H, аром.), 7.52 (м, 1H, аром.), 7.69 (д, $J^3_{\text{H,H}} = 7.9$ Гц, 1H, аром.), 7.81 (д, $J^3_{\text{H,H}} = 7.4$ Гц, 1H, аром.), 8.12 (д, $J^3_{\text{H,H}} = 8.3$ Гц, 1H, аром.). Спектр ЯМР ^{13}C

(CDCl₃, 125.75 МГц, δ, м.д.): 8.0, 27.4, 28.5, 28.7, 30.8, 37.6, 38.6, 41.7, 80.7, 123.6, 125.3, 125.4, 125.8, 126.0, 126.7, 128.5, 131.6, 133.6, 137.2, 141.6. Спектр ИК, ν (см⁻¹): 3053, 2952, 2933, 2868, 1575 (C=N), 1463, 1244, 1166, 802, 781, 595. Найдено: *m/z* 295.1925 [M]⁺. C₂₀H₂₅NO. Вычислено: 295.1931.

2-Этил-4,4-диметил-2-(2-(4-метоксинафтил-1)этил)-3,4-дигидро-2Н-пиррол-1-оксид 238б. Выход 2.57 г (72%). Желтое масло. Спектр ЯМР ¹H соединения **238б** (CDCl₃, 400.13 МГц, δ, м.д.): 0.91 (т, *J*_{H,H}³ = 7.4 Гц, 3H, CH₂CH₃), 1.25 (с, 3H, CH₃), 1.28 (с, 3H, CH₃), 1.76 (м, 1H, CH₂CH₃), 1.90 (м, 2H, CH₂CH₂-аром.), 2.06 (дд, АВ-система, *J*_{H,H}² = 13.6 Гц, 2H, C(CH₃)₂CH₂), 2.22 (м, 1H, CH₂CH₃), 2.96 (м, 2H, CH₂CH₂-аром.), 3.93 (с, 3H, CH₃O), 6.69 (д, *J*_{H,H}³ = 7.8 Гц, 1H, аром.), 6.74 (с, 1H, CH=N), 7.21 (д, *J*_{H,H}³ = 7.8 Гц, 1H, аром.), 7.43 (м, 1H, аром.), 7.53 (м, 1H, аром.), 8.03 (д, *J*_{H,H}³ = 8.3 Гц, 1H, аром.), 8.26 (м, 1H, аром.). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, 100.61 МГц, δ, м.д.): 8.2, 27.1, 28.7, 28.9, 31.0, 37.8, 38.9, 41.9, 55.5, 80.9, 103.4, 122.6, 123.7, 124.9, 125.8, 125.9, 126.7, 129.3, 132.6, 141.7, 154.3. Спектр ИК, ν (см⁻¹): 2962, 2937, 1583 (C=N), 1483, 1390, 1267, 1164, 819, 775. Найдено: *m/z* 325.2033 [M]⁺. C₂₁H₂₇NO₂. Вычислено: 325.2036.

5-Аллил-2-этил-4,4-диметил-2-(2-(нафтил-1)этил)-3,4-дигидро-2Н-пиррол-1-оксид 240а. К раствору аллилмагнийхлорида, полученному из 2.5 г (105.2 ммоль) магния и 8.5 мл (104.4 ммоль) аллилхлорида в 50 мл безводного диэтилового эфира, при охлаждении в бане со льдом прибавили по каплям раствор 4.4 г (15 ммоль) соединения **238а** в 15 мл безводного ТГФ. После окончания прибавления смесь перемешивали 2 часа при комнатной температуре, затем охладили до -10 °С и прибавили 50 мл насыщенного раствора хлорида аммония. Полученный раствор перемешивали 15 минут, после чего отделили эфирный слой, а водный экстрагировали хлороформом (4×30 мл). Объединенный органический экстракт сушили MgSO₄ и упарили досуха. Полученный остаток растворили в 60 мл хлороформа, прибавили 500 мг диоксида марганца и перемешивали 1 час при комнатной температуре. Затем диоксид марганца отфильтровали, промыли 80 мл хлороформа.

Фильтрат упарили, продукт выделяли колоночной хроматографией на силикагеле, изменяя полярность элюента от хлороформа, до смеси хлороформа с метанолом 30:1. Выход 3.00 г (60%). Спектр ЯМР ^1H соединения **240a** (CDCl_3 , 400.13 МГц, δ , м.д.): 0.86 (м, 3H, CH_2CH_3), 1.24 (с, 3H, CH_3), 1.28 (с, 3H, CH_3), 1.77 (м, 1H, CH_2CH_3), 1.86 – 2.05 (м, 4H, CH_2CH_2 -аром. и $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2$), 2.29 (м, 1H, CH_2CH_3), 2.99 (м, 2H, CH_2CH_2 -аром.), 3.18 (м, 2H, CH_2 - $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.10 (дк, $J^2_{\text{H,H}} = 1.5$ Гц, $J^3_{\text{H,H}} = 10.0$ Гц, 1H, $\text{CH}_2=\text{CH}$), 5.24 (дк, $J^2_{\text{H,H}} = 1.5$ Гц, $J^3_{\text{H,H}} = 17.1$ Гц, 1H, $\text{CH}_2=\text{CH}$), 6.00 (м, 2H, $\text{CH}_2=\text{CH}$), 7.34 (м, 2H, аром.), 7.44 (м, 1H, аром.), 7.52 (м, 1H, аром.), 7.68 (д, $J^3_{\text{H,H}} = 7.9$ Гц, 1H, аром.), 7.81 (д, $J^3_{\text{H,H}} = 7.9$ Гц, 1H, аром.), 8.16 (д, $J^3_{\text{H,H}} = 8.1$ Гц, 1H, аром.). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 100.61 МГц, δ , м.д.): 8.2, 27.6, 28.4, 28.6, 29.3, 31.0, 39.1, 40.8, 41.2, 78.2, 117.8, 124.0, 125.5, 125.54, 125.57, 126.0, 126.1, 128.7, 131.2, 131.9, 133.9, 137.8, 149.7. Спектр ИК, ν (cm^{-1}): 3043, 2964, 2877, 1587 ($\text{C}=\text{N}$), 1463, 1255, 1188, 916, 800, 779. Найдено: m/z 335.2249 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{NO}_2$. Вычислено: 335.2244.

2-Этил-5-(2-этилпентил)-4,4-диметил-2(2-нафтил-1)этил)-3,4-дигидро-2H-пиррол 242. К раствору этилмагнийбромида, полученному из 1.8 г (75.8 ммоль) магния и 5.6 мл (75.2 ммоль) этилбромида в 50 мл безводного диэтилового эфира, при охлаждении в бане со льдом прибавили по каплям раствор 3.6 г (10.75 ммоль) соединения **240a** в 15 мл безводного ТГФ. После окончания прибавления смесь перемешивали 2 часа при комнатной температуре, затем охладили до -10 °С и прибавили 50 мл насыщенного раствора хлорида аммония. Полученный раствор перемешивали 15 минут, после чего отделили эфирный слой, а водный экстрагировали хлороформом (4×30 мл). Объединенный органический экстракт сушили MgSO_4 и упарили досуха. Продукт выделяли колоночной хроматографией на силикагеле, элюент – эфир. Выход 1.94 г (50 %). Желтое масло. Спектр ЯМР ^1H соединения **242** (CDCl_3 , 400.13 МГц, δ , м.д.): 0.87 – 0.96 (м, 9H, все CH_2CH_3), 1.17 – 1.21 (м, 6H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.33 – 1.41 (м, 4H), 1.41 – 1.50 (м, 2H), 1.62 – 1.73 (м, 2H), 1.73 – 1.80 (м, 3H), 1.83 – 2.11 (м, 4H), 2.12

– 2.16 (м, 2H), 3.02 (дт, $J^3_{H,H} = 4.7$ Гц, $J^2_{H,H} = 13.0$ Гц, 1H, CH_2CH_2 -аром.), 3.13 (дт, $J^3_{H,H} = 4.7$ Гц, $J^2_{H,H} = 13.0$ Гц, 1H, CH_2CH_2 -аром.), 7.32 – 7.42 (м, 2H, аром.), 7.43 – 7.53 (м, 2H, аром.), 7.70 (д, $J^3_{H,H} = 8.0$ Гц, 1H, аром.), 7.83 – 7.86 (м, 1H, аром.), 8.08 (д, $J^3_{H,H} = 8.3$ Гц, 1H, аром.). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 100.61 МГц, δ , м.д.): 8.99, 9.01, 10.8, 14.71, 14.73, 19.76, 19.80, 25.98, 26.11, 27.89, 27.94, 28.35, 28.37, 32.82, 32.87, 33.44, 33.47, 35.62, 35.71, 36.58, 36.61, 42.52, 42.54, 46.53, 46.55, 51.34, 75.82, 75.83, 124.06, 125.47, 125.73, 125.77, 125.85, 126.46, 128.79, 131.98, 133.97, 139.51, 179.82. Спектр ИК, ν (cm^{-1}): 2958, 2929, 2871, 1645 (C=N), 1462, 1379, 777. Найдено: m/z 377.3080 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{27}\text{H}_{39}\text{N}$. Вычислено: 377.3083.

Общая методика получения соединений 244 а,б.

К раствору 50 ммоль реактива Гриньяра в 35 мл безводного эфира по каплям при охлаждении в бане со льдом прибавили раствор 10.2 ммоль нитрона **238а,б** в 15 мл безводного ТГФ. После добавления всего количества нитрона реакционную смесь перемешивали еще 2 часа при комнатной температуре, затем охладили в бане со льдом и прибавили 30 мл насыщенного водного раствора хлорида аммония. Органический слой отделили, водный экстрагировали хлороформом (3×50 мл). Объединенный органический экстракт сушили MgSO_4 , осушитель отфильтровывали, фильтрат упарили досуха. Полученный остаток растворили в 60 мл хлороформа, к нему прибавили 500 мг диоксида марганца, перемешивали 2 ч при комнатной температуре, после чего окислитель отфильтровали. Фильтрат упарили, целевой продукт выделяли колоночной хроматографией на силикагеле, элюент смесь хлороформа с метанолом 30:1.

2,5-Диэтил-4,4-диметил-2-(2-(нафтил-1)этил)-3,4-дигидро-2H-пиррол 1-оксид 244а. Выход 2.25 г (70 %). Бесцветные кристаллы. Спектр ЯМР ^1H соединения **244а** (CDCl_3 , 400.13 МГц, δ , м.д.): 0.86 (т, $J^3_{H,H} = 7.3$ Гц, 3H, CH_2CH_3), 1.22 (т, $J^3_{H,H} = 7.5$ Гц, 3H, N=C- CH_2CH_3), 1.24 (с, 3H, CH_3), 1.28 (с, 3H, CH_3), 1.70 – 1.82 (м, 1H, CH_2CH_3), 1.85 – 1.95 (м, 2H, CH_2CH_2 -аром.), 1.98 – 2.10 (м, 2H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2$), 2.23 – 2.33 (м, 1H, CH_2CH_3), 2.40 (кт, $J^3_{H,H} = 7.4$

Гц, $J^4_{H,H} = 1.5$ Гц, 2Н, N=C-CH₂CH₃), 2.94 – 3.02 (м, 2Н, CH₂CH₂-аром.), 7.30 – 7.36 (м, 2Н, аром.), 7.44 (т, $J^3_{H,H} = 7.4$ Гц, 1Н, аром.), 7.52 (т, $J^3_{H,H} = 7.7$ Гц, 1Н, аром.), 7.68 (д, $J^3_{H,H} = 7.4$ Гц, 1Н, аром.), 7.81 (дт, $J^3_{H,H} = 7.4$ Гц, $J^4_{H,H} = 0.6$ Гц, 1Н, аром.), 8.16 (д, $J^3_{H,H} = 8.4$ Гц, 1Н, аром.). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃, 100.61 МГц, δ, м.д.): 8.0, 9.4, 17.7, 27.4, 28.0, 28.2, 30.7, 38.9, 40.5, 40.9, 77.9, 123.8, 125.3, 125.4, 125.8, 125.9, 126.6, 128.5, 131.8, 133.7, 137.7, 153.0. Спектр ИК, ν (см⁻¹): 2975, 2964, 2868, 1581 (C=N), 1460, 1392, 1226, 1143, 1061, 828. Найдено (%): С, 81.44; Н, 8.98; N, 4.29. Вычислено (%): С, 81.69; Н, 9.04; N, 4.33.

2,5-Диэтил-4,4-диметил-2-(2-(4-метоксинафтил-1)этил)-3,4-дигидро-2Н-пиррол-1-оксид 244б. Выход 2.34 г (65%). Бесцветные кристаллы. Спектр ЯМР ¹Н соединения **244б** (CDCl₃, 400.13 МГц, δ, м.д.): 0.85 (т, $J^3_{H,H} = 7.4$ Гц, 3Н, CH₂CH₃), 1.22 (т, $J^3_{H,H} = 7.4$ Гц, 3Н, N=C-CH₂CH₃), 1.24 (с, 3Н, CH₃), 1.28 (с, 3Н, CH₃), 1.67 – 1.80 (м, 1Н, CH₂CH₃), 1.82 – 1.94 (м, 2Н, CH₂CH₂-аром.), 1.98 (дд, АВ-система, $J^2_{H,H} = 13.7$ Гц, 2Н, C(CH₃)₂CH₂), 2.19 – 2.30 (м, 1Н, CH₂CH₃), 2.39 (к, $J^3_{H,H} = 7.4$ Гц, 2Н, N=C-CH₂CH₃), 2.84 – 2.95 (м, 2Н, CH₂CH₂-аром.), 3.94 (с, 3Н, CH₃O), 6.69 (д, $J^3_{H,H} = 7.8$ Гц, 1Н, аром.), 7.22 (д, $J^3_{H,H} = 7.8$ Гц, 1Н, аром.), 7.41 – 7.47 (м, 1Н, аром.), 7.50 – 7.57 (м, 1Н, аром.), 8.07 (д, $J^3_{H,H} = 8.4$ Гц, 1Н, аром.), 8.26 (д, $J^3_{H,H} = 8.4$ Гц, 1Н, аром.). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃, 100.61 МГц, δ, м.д.): 8.2, 9.7, 18.0, 27.1, 28.2, 28.4, 30.9, 39.2, 40.8, 41.0, 55.5, 78.2, 103.4, 122.5, 123.9, 124.9, 125.7, 126.7, 129.6, 132.7, 153.6, 154.3. Спектр ИК, ν (см⁻¹): 2970, 2962, 2873, 1585 (C=N), 1463, 1394, 1269, 1240, 1159, 1139, 1069, 825, 775. Найдено: *m/z* 353.2348 [M]⁺. C₂₃H₃₁NO₂. Вычислено: 353.2349.

2-Аллил-2,5-диэтил-3,3-диметил-5-(2-(1-нафтил)этил)пирролидин-1-оксид 246а. К раствору аллимагнийхлорида, полученному из 740 мг (31 ммоль) магния и 2.5 мл (31 ммоль) аллилхлорида в 30 мл безводного эфира, при охлаждении в бане со льдом прибавили по каплям при перемешивании раствор 1.0 г (3.1 ммоль) соединения **244а** в 5 мл безводного эфира. После окончания прибавления смесь перемешивали 1.5 часа при комнатной

температуре, затем охладили до $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ и прибавили 20 мл насыщенного раствора хлорида аммония. Полученный раствор перемешивали 15 минут, после чего отделили эфирный слой, а водный экстрагировали хлороформом (4×20 мл). Объединенный органический экстракт сушили MgSO_4 , осушитель отфильтровывали, фильтрат упарили досуха. Продукт выделяли колоночной хроматографией на силикагеле, элюент – хлороформ. Выход 610 мг (54%). Желтое масло. Спектр ЭПР соединения **246a** в хлороформе: триплет дублетов ($a_{\text{N}} = 14.3$ Гс, $a_{\text{H}} = 3.8$ Гс). Спектр ИК, ν (cm^{-1}): 2966, 1461, 777. Найдено: m/z 364.2632 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{NO}$. Вычислено: 364.2635.

2,5-Диэтил-2-(3-гидроксипропил)-3,3-диметил-5-(2-(1-нафтил)этил)-пирролидин-1-оксил 249. К раствору 230 мг (0.63 ммоль) радикала **246a** в 2мл безводного ТГФ в токе аргона прибавили по каплям 3,2 мл 0.5 М раствора 9-BBN в ТГФ. Реакционную смесь перемешивали 2 часа при комнатной температуре, после чего охладили в бане со льдом и прибавили последовательно 0.15 мл 20%-ного раствора гидроксида натрия и 0.5 мл 33%-ного раствора пероксида водорода. После того, как реакционная смесь нагрелась до комнатной температуры, прибавили 5 мл насыщенного водного раствора карбоната калия и экстрагировали эфиром (3×10 мл). Объединенный органический экстракт сушили MgSO_4 , осушитель отфильтровывали, фильтрат упарили досуха. Целевой продукт выделяли колоночной хроматографией на окиси алюминия, элюент – смесь гексана с этилацетатом 5:1. Выход 115 мг (50 %). Желтое масло. Спектр ЭПР соединения **249** в хлороформе: триплет дублетов ($a_{\text{N}} = 14.2$ Гс, $a_{\text{H}} = 3.5$ Гс). Спектр ИК, ν (cm^{-1}): 3431 (O–H), 2941, 2877, 1462, 777. Найдено: m/z 382.2741 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{NO}_2$. Вычислено: 382.2758.

3.5.2. Кислотно-катализируемые реакции ароматического электрофильного замещения с нитронами

Общая методика получения соединений 251a,б.

К раствору 300 мг (2.65 ммоль) ДМПО в 10 мл метанола прибавили 2.65 ммоль соответствующего индола, а затем 0.5 мл метанола насыщенного хлороводородом. Реакционную смесь перемешивали 48 часов при комнатной температуре, после этого упарили метанол, остаток растворили в 30 мл хлороформа, раствор промыли насыщенным раствором гидрокарбоната натрия, а затем водой. Органическую фазу сушили $MgSO_4$, осушитель отфильтровывали, фильтрат упарили досуха. Целевой продукт выделяли колоночной хроматографией на окиси алюминия, элюент – хлороформ.

5-(1*H*-Индол-3-ил)-2,2-диметилпирролидин-1-ол 251a. Выход 365 мг (60 %). Бесцветные кристаллы. $T_{пл} = 184.5 - 186.5$ (из хлороформа). Спектр ЯМР 1H соединения **251a** ($(CD_3)_2SO$, 300.13 МГц, δ , м.д.): 1.08 (с, 3H, CH_3), 1.18 (с, 3H, CH_3), 1.63 – 1.83 (м, 3H, $CH_2CH_2C(CH_3)_2$), 2.05 – 2.21 (м, 1H, $CH_2CH_2C(CH_3)_2$), 4.09 – 4.17 (м, 1H, CH_2CHNOH), 6.94 (т, $J_{H,H}^3 = 7.3$ Гц, 1H, аром.), 7.04 (т, $J_{H,H}^3 = 7.3$ Гц, 1H, аром.), 7.12 (с, 1H, OH), 7.22 (д, $J_{H,H}^4 = 2.3$ Гц, 1H, аром.), 7.33 (д, $J_{H,H}^3 = 8.0$ Гц, 1H, аром.), 7.66 (д, $J_{H,H}^3 = 7.8$ Гц, 1H, аром.), 10.74 (уш. с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$, 75.48 МГц, δ , м.д.): 17.9, 26.1, 27.9, 34.5, 60.3, 62.2, 111.3, 117.5, 117.9, 119.7, 120.6, 122.9, 126.4, 136.8. Спектр ИК, ν (cm^{-1}): 3313, 2966, 2956, 2865, 1454, 1429, 1103, 738. Найдено (%): C, 73.10; H, 7.68; N, 12.19. Вычислено (%): C, 73.01; H, 7.88; N, 12.16.

2,2-Диметил-5-(2-фенил-1*H*-индол-3-ил)пирролидин-1-ол 251b. Выход 440 мг (54%). Бесцветные кристаллы. Спектр ЯМР 1H соединения **251b** ($(CD_3)_2SO$, 300.13 МГц, δ , м.д.): 1.03 (с, 3H, CH_3), 1.21 (с, 3H, CH_3), 1.66 – 2.13 (м, 4H, CH_2CH_2), 4.31 – 4.39 (м, 1H, CH_2CHNOH), 6.97 (т, 1H, $J_{H,H}^3 = 7.4$, аром.), 7.08 (т, 1H, $J_{H,H}^3 = 7.4$, аром.), 7.15 (с, 1H, OH), 7.33 – 7.41 (м, 2H, аром.), 7.49 (т, 1H, $J_{H,H}^3 = 7.5$, аром.), 7.73 – 7.79 (м, 2H, аром.), 7.85 (д, $J_{H,H}^3 = 7.9$ Гц, 1H, аром.), 11.07 (уш. с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$, 75.48 МГц, δ , м.д.): 17.7, 26.0, 28.2, 35.2, 59.6, 62.7, 111.5, 114.0, 118.5, 121.3, 121.5, 127.6, 127.7, 128.8, 129.2, 133.5, 136.4, 136.8. Спектр ИК, ν (cm^{-1}): 3454, 3386,

3263, 2962, 1454, 765, 744, 700. Найдено (%): С, 78.12; Н, 7.41; N, 9.19. Вычислено (%): С, 78.40; Н, 7.24; N, 9.14.

Общая методика получения соединений 252а,б.

К раствору 1.1 ммоль гидроксилamina **251а,б** в 25 мл хлороформа прибавили 200 мг диоксида марганца. Реакционную смесь перемешивали 2 часа при комнатной температуре, после чего окислитель отфильтровали. Фильтрат упарили, продукт выделяли колоночной хроматографией на окиси алюминия, элюент смесь хлороформа с метанолом 50:1.

5-(1H-Индол-3-ил)-2,2-диметил-3,4-дигидро-2H-пиррол 1-оксид 252а.

Выход 240 мг (95%). Бесцветные кристаллы. Спектр ЯМР ^1H соединения **252а** ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, 300.13 МГц, δ , м.д.): 1.33 (с, 6H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 2.12 (т, $J_{\text{H,H}}^3 = 7.3$ Гц, 3H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 3.26 (т, $J_{\text{H,H}}^3 = 7.3$ Гц, 3H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 7.06 – 7.21 (м, 2H, аром.), 7.47 (д, $J_{\text{H,H}}^3 = 7.7$ Гц, 1H, аром.), 7.82 (д, $J_{\text{H,H}}^3 = 8.0$ Гц, 1H, аром.), 9.13 (д, $J_{\text{H,H}}^4 = 2.8$ Гц, 1H, аром.), 11.66 (уш.с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 75.48 МГц, δ , м.д.): 25.7, 27.0, 32.7, 71.7, 106.8, 112.5, 120.3, 120.4, 122.3, 125.6, 128.4, 134.6, 136.1. Спектр ИК, ν (cm^{-1}): 2977, 2919, 1585 (C=N), 1502, 1442, 1207, 740. Найдено (%): С, 73.31; Н, 7.25; N, 12.04. Вычислено (%): С, 73.66; Н, 7.06; N, 12.27.

2,2-Диметил-5-(2-фенил-1H-индол-3-ил)-3,4-дигидро-2H-пиррол 1-оксид 252б. Выход 300 мг (90 %). Бесцветные кристаллы. Спектр ЯМР ^1H соединения **252б** ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, 400.13 МГц, δ , м.д.): 1.39 (с, 6H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 2.09 (т, $J_{\text{H,H}}^3 = 7.3$ Гц, 3H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 2.73 (т, $J_{\text{H,H}}^3 = 7.3$ Гц, 3H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 7.02 – 7.07 (м, 1H, аром.), 7.14 – 7.18 (м, 1H, аром.), 7.37 – 7.44 (м, 2H, аром.), 7.45 – 7.50 (м, 2H, аром.), 7.52 – 7.59 (м, 3H, аром.), 11.79 (уш.с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 100.61 МГц, δ , м.д.): 25.2, 27.7, 32.4, 71.6, 106.8, 112.5, 120.3, 120.4, 122.3, 125.6, 126.1, 128.4, 129.5, 130.4, 134.6, 135.2, 136.3. Спектр ИК, ν (cm^{-1}): 2970, 1589 (C=N), 1513, 1437, 1208, 744. Найдено (%): С, 78.67; Н, 6.47; N, 9.02. Вычислено (%): С, 78.92; Н, 6.62; N, 9.20.

2,2-Диметил-5-(1-метил-2-фенил-1*H*-индол-3-ил)пирролидин-1-ол

254. К раствору 300 мг (2.65 ммоль) ДМПО в 10 мл метанола прибавили 550 мг (2.65) ммоль *N*-метил-2-фенилиндола, а затем 0.5 мл метанола насыщенного хлороводородом. Реакционную смесь перемешивали 2 часа при комнатной температуре, после этого упарили метанол, остаток растворили в 30 мл хлороформа, промыли насыщенным раствором гидрокарбоната натрия, а затем водой. Органическую фазу сушили $MgSO_4$, осушитель отфильтровывали, фильтрат упарили досуха. Продукт выделяли колоночной хроматографией на окиси алюминия, элюент – хлороформ. Выход 680 мг (80%). Бесцветные кристаллы. Спектр ЯМР 1H соединения **254** ($CDCl_3$, 300.13 МГц, δ , м.д.): 1.02 (с, 3H, CH_3), 1.26 (с, 3H, CH_3), 1.64 – 1.74 (м, 1H, $CH_2CH_2C(CH_3)_2$), 1.81 – 2.05 (м, 3H, $CH_2CH_2C(CH_3)_2$), 3.58 (с, 3H, CH_3), 4.19 (т, $J_{H,H}^3 = 8.8$ Гц, 1H, CH_2CHNOH), 4.32 (уш.с, 1H, N–OH), 7.11 – 7.17 (м, 1H, аром.), 7.23 – 7.29 (м, 1H, аром.), 7.33 – 7.38 (м, 1H, аром.), 7.39 – 7.50 (м, 5H, аром.), 7.97 – 8.00 (м, 1H, аром.). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$, 75.48 МГц, δ , м.д.): 17.7, 25.9, 27.6, 30.6, 34.9, 60.5, 62.4, 109.3, 114.0, 119.0, 120.7, 121.5, 126.0, 127.9, 128.1, 131.0, 131.5, 137.5, 139.2. Спектр ИК, ν (cm^{-1}): 3324, 3241, 2934, 1410, 785.

2,2-Диметил-5-(1-метил-2-фенил-1*H*-индол-3-ил)-3,4-дигидро-2*H*-

пиррол 1-оксид 255. К раствору 640 мг (2 ммоль) гидроксилamina **254** в 25 мл хлороформа прибавили 200 мг диоксида марганца. Реакционную смесь перемешивали 2 часа при комнатной температуре, после чего окислитель отфильтровали. Фильтрат упарили, продукт выделяли колоночной хроматографией на окиси алюминия, элюент смесь хлороформа с метанолом 50:1. Выход 605 мг (95 %). Бесцветные кристаллы. Спектр ЯМР 1H соединения **255** ($CDCl_3$, 500.13 МГц, δ , м.д.): 1.45 (с, 6H, $C(CH_3)_2$), 1.90 (т, $J_{H,H}^3 = 7.3$ Гц, 2H, $CH_2CH_2C(CH_3)_2$), 2.28 (т, $J_{H,H}^3 = 7.3$ Гц, 2H, $CH_2CH_2C(CH_3)_2$), 3.60 (с, 3H, CH_3), 7.17 – 7.21 (м, 1H, аром.), 7.25 – 7.29 (м, 2H, аром.), 7.31 – 7.34 (м, 1H, аром.), 7.38 – 7.42 (м, 2H, аром.), 7.44 – 7.48 (м, 3H, аром.), 7.97 (д, $J_{H,H}^3 = 8.0$ Гц, 1H, аром.). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$, 125.75

МГц, δ , м.д.): 25.3, 28.1, 30.8, 33.1, 72.8, 105.4, 109.3, 120.4, 122.4, 123.4, 125.4, 128.3, 128.9, 130.3, 131.7, 137.2. Спектр ИК, ν (cm^{-1}): 2931, 1567 (C=N), 1504, 1225, 751. Найдено (%): С, 79.15; Н, 7.08; N, 8.91. Вычислено (%): С, 79.21; Н, 6.96; N, 8.80.

2,2,5-Триметил-5-(1-метил-2-фенил-1*H*-индол-3-ил)пирролидин-1-оксил 257. К раствору метиллития, полученному из 154 мг (22 ммоль) лития и 0.7 мл (11 ммоль) иодистого метила в 10 мл безводного эфира, при охлаждении в бане со льдом прибавили по каплям раствор 350 мг (1.1 ммоль) нитрона **255** в 3 мл безводного ТГФ. После окончания прибавления смесь перемешивали 2.5 часа при комнатной температуре, затем охладили до -10 °С и прибавили 10 мл воды. Полученную смесь перемешивали 15 минут, после чего отделили эфирный слой, а водный экстрагировали хлороформом (4×10 мл). Органическую фазу сушили MgSO_4 , осушитель отфильтровывали, фильтрат упарили досуха. Продукт выделяли колоночной хроматографией на силикагеле, элюент – смесь хлороформа с метанолом 20:1. Выход 220 мг (60%). Желтое масло. Спектр ЭПР соединения **257** в хлороформе: триплет ($a_N = 14.4$ Гс). Спектр ИК, ν (cm^{-1}): 2984, 1493, 1434, 752. Найдено: m/z 333.1969 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}$. Вычислено: 333.1967.

3.6. Синтез нитроксильных радикалов ряда имидазолидина, содержащих флуоресцентный заместитель

Общая методика получения соединений 260а-в и 261а-в.

Раствор триэтиламина (0.28 мл, 2 ммоль) в 2 мл *изо*-пропанола добавляли по каплям при перемешивании к кипящей смеси соответствующего радикала **259а-в** (2 ммоль) и альдегида (2 ммоль) в *изо*-пропанол (28 мл) в течение получаса. Полученную темно-красную смесь кипятили еще 4 часа. Растворитель упарили при пониженном давлении. Остаток растворили в 30 мл хлороформа и промыли водой (2×20 мл). Органическую фазу сушили MgSO_4 , осушитель отфильтровывали, фильтрат

упарили досуха. Продукт выделяли колоночной хроматографией на силикагеле, элюент – смесь хлороформа с метанолом 50:1.

2',2',3',5',5'-Пентаметилспиро[хромен-2,4'-имидазолидин]-1'-оксил 260а. Выход 284 мг (52%). Желтые кристаллы. $T_{пл} = 103.3 - 103.5$ °C (из гексана). Спектр ЭПР соединения **260а** в хлороформе: триплет ($a_N = 14.9$ Гс). Спектр ИК, ν (cm^{-1}): 2981, 2937, 1604, 1487, 1272, 1242, 1112, 1002, 920, 821, 775,. Найдено (%): С 70.38, Н 7.50, N 10.28. Вычислено (%): С 70.30, Н 7.77, N 10.25.

Метил-4-(1'-оксил-2',3',5',5'-тетраметилспиро[хромен-3,4'-имидазолидин]-2'-ил)пропионат 260б. Выход 480 мг (70 %). Желтые кристаллы. $T_{пл} = 49.7 - 54.2$ °C (из гексана). Спектр ЭПР соединения **260б** в хлороформе: триплет ($a_N = 14.3$ Гс). Спектр ИК, ν (cm^{-1}): 2935, 1732, 1487, 1435, 1265, 1168, 964, 777. Найдено (%): С 66.14, Н 7.27, N 8.21. Вычислено (%): С 66.07, Н 7.30, N 8.11.

Метил-4-(1'-оксил-2',3',5',5'-тетраметилспиро[хромен-3,4'-имидазолидин]-2'-ил)бутаноат 260в. Выход 460 мг (64 %). Желтые кристаллы. $T_{пл} = 76.5 - 79.5$ °C (из гексана). Спектр ЭПР соединения **260в** в хлороформе: триплет ($a_N = 14.5$ Гс). Спектр ИК, ν (cm^{-1}): 2993, 1738, 1487, 1356, 1259, 1236, 962, 764. Найдено (%): С 66.66, Н 7.49, N 7.75. Вычислено (%): С 66.83, Н 7.57, N 7.79.

2',2',3',5',5'-Пентаметилспиро[бензо[f]хромен-3,4'-имидазолидин]-1'-оксил 261а. Выход 395 мг (60%). Желтые кристаллы. $T_{пл} = 141.7 - 144.7$ °C (из гексана). Спектр ЭПР соединения **261а** в хлороформе: триплет ($a_N = 14.8$ Гс). Спектр ИК, ν (cm^{-1}): 2985, 1647, 1589, 1516, 1373, 1286, 1263, 1083, 985, 804, 746. Найдено (%): С 74.56, Н 7.02, N 8.76. Вычислено (%): С 74.28, Н 7.17, N 8.66.

Метил 3-(1'-оксил-2',3',5',5'-тетраметилспиро[бензо[f]хромен-3,4'-имидазолидин]-2'-ил)пропионат 261б. Выход 470 мг (57%). Желтые кристаллы. $T_{пл} = 136.5 - 136.7$ °C (из гексана). Спектр ЭПР соединения **261б** в хлороформе: триплет ($a_N = 14.4$ Гс). ИК, ν (cm^{-1}): 2947, 1737, 1639, 1436, 1361,

1294, 1006, 987, 862, 827, 748. Найдено (%): С 70.07, Н 6.68, N 7.19. Вычислено (%): С 69.85, Н 6.88, N 7.08.

Метил 3-(1'-оксил-2',3',5',5'-тетраметилспиро[бензо[f]хромен-3,4'-имидазолидин]-2'-ил)бутаноат 261в. Выход 450 (55%). Желтые кристаллы. $T_{пл} = 87.0 - 89.6$ °С (из гексана). Спектр ЭПР соединения **261б** в хлороформе: триплет ($a_N = 14.6$ Гс). ИК, ν (см⁻¹): 2951, 1737, 1647, 1083, 808, 752. Найдено (%): С 70.48, Н 7.07, N 6.97. Вычислено (%): С 70.39, Н 7.14, N 6.84.

3.7. Профлуоресцентные радикалы – парамагнитные лиганды

(Z)-1-(9Н-Карбазол-9-ил)-2-(1-оксил-2,2,5,5-тетраметилимидазолин-4-илидин)этаноеат 264. К раствору 32 ммоль LDA в 40 мл безводного эфира при охлаждении прибавили раствор 1.7 г (11 ммоль) соединения **262** в 30 мл безводного эфира. После прибавления всего раствора реакционную смесь перемешивали 1 час при комнатной температуре. Затем ее опять охладили в бане со льдом и прибавили раствор 2.8 г (11 ммоль) сложного эфира в 40 мл безводного эфира. По окончании добавления реакционную смесь перемешивали 2 часа при комнатной температуре. Затем прибавили к реакционной смеси 50 мл воды при охлаждении в бане со льдом. Эфирный слой отделили. Водный экстрагировали хлороформом (3×40 мл). Органическую фазу сушили MgSO₄, осушитель отфильтровывали, фильтрат упарили досуха. Продукт выделяли колоночной хроматографией на силикагеле, элюент – смесь хлороформа с метанолом 50:1. Выход 2.3 г (60%). Светло-желтые кристаллы. $T_{пл} = 208.0 - 208.2$ °С (из спирта). Спектр ЭПР соединения **264** в хлороформе: триплет ($a_N = 15.1$ Гс). ИК, ν (см⁻¹): 3294, 2985, 1622 (C=O), 1564, 1454, 1304, 1188, 750. Найдено (%): С 72.60, Н 6.64, N 11.48. Вычислено (%): С 72.90, Н 6.67, N 11.59.

3.8. Спектры флуоресценции нитронов в хлороформе¹

Соединение	Максимум поглощения, нм	Максимум испускания, нм
225б	342	496
228в	283	337
230а	301	366
230б	324	413
230в	371	447
230г	256	383, 403
232а	300	359
232б	318	387
232в	372	435
233а	283	337
233б	302	357
236а	284	337
236б	301	358

¹ Регистрация спектров флуоресценции проводилась для 10^{-5} М растворов нитронов.

3.9. Данные рентгеноструктурного анализа

Характеристики, ед. измерения		Соединение	
		220a	230a
Формула		$C_{10}H_{13}N_2O_2$	$C_{18}H_{19}NO$
Молекулярный вес г/моль		193.22	265.34
Температура съемки, К		150(2)	200(2)
Длина волны, Å		0.71073	0.71073
Кристаллографическая система		моноклинная	ромбическая
Пространственная группа симметрии		$P 2_1/c$	$P 2_12_12_1$
Параметры ячейки	a, Å	11.2063(8)	6.3974(2)
	b, Å	10.9032(7)	11.7839(5)
	c, Å	10.5235(7)	19.2374(8)
	α , °	90.00	90.00
	β , °	91.050(2)	90.00
	γ , °	90.00	90.00
	объем, Å ³	1285.59	1450.24
$Z; d_{\text{выч}}$, г/см ⁻³		4, 0.998	4, 1.215
Коэффициент поглощения μ , мм ⁻¹		0.071	0.075
Размер кристалла, мм		0.56 x 0.16 x 0.15	1.40 x 0.60 x 0.20
Количество независимых отражений		3055	3255
Область сканирования		$1.82 < \theta < 29.17^\circ$	$2.03 < \theta < 27.89^\circ$
R индексы (для всех конечных отражений)		R1 = 0.0469	R1 = 0.0374
Конечные R индексы (для $I > 2\sigma(I)$)		R1 = 0.0409	R1 = 0.0314

Таблица 2 (продолжение)

Характеристики, ед. измерения		Соединение	
		230г	254
Формула		$C_{23}H_{24}N_2O$	$C_{21}H_{24}N_2O$
Молекулярный вес г/моль		344.44	320.42
Температура съемки, К		296(2)	200(2)
Длина волны, Å		0.71073	0.71073
Кристаллографическая система		ромбическая	триклинная
Пространственная группа симметрии		P bca	P -1
Параметры ячейки	a, Å	15.4643(6)	8.1235(4)
	b, Å	14.2594(6)	8.8344(4)
	c, Å	17.2945(8)	12.2926(6)
	α , °	90.00	98.725(1)
	β , °	90.00	92.825(2)
	γ , °	90.00	90.118(2)
	объем, Å ³	3813.64	870.88(7)
$Z; d_{\text{выч}}, \text{г/см}^{-3}$		8, 1.200	4, 1.222
Коэффициент поглощения μ , мм ⁻¹		0.074	0.075
Размер кристалла, мм		1.60 x 1.30 x 1.30	0.32 x 0.27 x 0.18
Количество независимых отражений		3480	3090
Область сканирования		$2.27 < \theta < 27.53^\circ$	$1.68 < \theta < 25.06^\circ$
R индексы (для всех конечных отражений)		R1 = 0.0651	R1 = 0.0449
Конечные R индексы (для $I > 2\sigma(I)$)		R1 = 0.0494	R1 = 0.0374

Таблица 2 (продолжение)

Характеристики, ед. измерения		Соединение	
		260a	261a
Формула		$C_{16}H_{21}N_2O_2$	$C_{20}H_{23}N_2O_2$
Молекулярный вес г/моль		273.35	323.40
Температура съемки, К		296(2)	296(2)
Длина волны, Å		0.71073	0.71073
Кристаллографическая система		моноклинная	триклинная
Пространственная группа симметрии		$P 2_1/c$	$P -1$
Параметры ячейки	a, Å	8.1219(3)	8.3930(3)
	b, Å	12.3574(6)	8.6247(3)
	c, Å	15.3668(7)	12.5990(4)
	α , °	90.00	102.315(2)
	β , °	102.139(2)	90.940(2)
	γ , °	90.00	99.216(2)
	объем, Å ³	1507.81	878.31(5)
$Z; d_{\text{выч}}, \text{г/см}^{-3}$		4, 1.204	2, 1.223
Коэффициент поглощения μ , мм ⁻¹		0.080	0.079
Размер кристалла, мм		0.80 x 0.60 x 0.40	0.80 x 0.20 x 0.04
Количество независимых отражений		3282	3864
Область сканирования		$2.13 < \theta < 27.03^\circ$	$1.66 < \theta < 27.10^\circ$
R индексы (для всех конечных отражений)		R1 = 0.0763	R1 = 0.0578
Конечные R индексы (для $I > 2\sigma(I)$)		R1 = 0.0631	R1 = 0.0450

Таблица 2 (продолжение)

Характеристики, ед. измерения		Соединение	
		261в	
Формула		$C_{24}H_{29}N_2O_4$	
Молекулярный вес г/моль		407.50	
Температура съемки, К		200(2)	
Длина волны, Å		0.71073	
Кристаллографическая система		моноклинная	
Пространственная группа симметрии		$P 2_1/c$	
Параметры ячейки	a, Å	17.9048(5)	
	b, Å	8.5421(2)	
	c, Å	14.5337(5)	
	α , °	90.00	
	β , °	98.5750(10)	
	γ , °	90.00	
	объем, Å ³	2198.00(11)	
$Z; d_{\text{выч}}, \text{г/см}^{-3}$		4, 1.231	
Коэффициент поглощения μ , мм ⁻¹		0.9739	
Размер кристалла, мм		0.50 x 0.39 x 0.33	
Количество независимых отражений		4969	
Область сканирования		$1.15 < \theta < 27.62^\circ$	
R индексы (для всех конечных отражений)		R1 = 0.0526	
Конечные R индексы (для $I > 2\sigma(I)$)		R1 = 0.0446	

Выводы

1. Разработан ряд методов введения флуоресцентного заместителя в молекулу альдонитронов, производных 3,4-дигидро-2*H*-пиррол 1-оксида:

- Модификация сложноэфирной группы в составе 2-этоксикарбонил-2-метил-3,4-дигидро-2*H*-пиррол 1-оксида
- Взаимодействие кетонитронов с реагентами Гриньяра, содержащими флуоресцентный фрагмент
- Конденсация кетонитронов с флуоресцентными альдегидами и последующая модификация продуктов конденсации

2. Разработано два метода синтеза профлуоресцентных радикалов ряда пирролидина исходя из гетероциклических нитронов ряда 3,4-дигидро-2*H*-пиррол 1-оксида:

- Взаимодействие флуоресцентных нитронов с металлоорганическими соединениями с последующей функционализацией синтезированных радикалов;
- Синтез производных 2-(индолил-3)-пирролин-1-оксидов кислотнокатализируемой реакцией 5,5-диметил-3,4-дигидро-2*H*-пиррол-1-оксида с производными индола с последующим взаимодействием с металлоорганическими соединениями.

3. Конденсацией парамагнитных имидазолиниевых солей с салициловым альдегидом или 2-гидрокси-1-нафталальдегидом синтезирован ряд радикалов - производных имидазолидина, содержащих в составе молекулы фотохромный спиропирановый фрагмент спирочлененный непосредственно с имидазолидиновым гетероциклом; изучены некоторые физико-химические свойства этих соединений, в частности, равновесные процессы, протекающие фотохимически или при изменении характера растворителя и pH среды.

4. Синтезирован парамагнитный енаминокетон – (Z)-1-(9*H*-Карбазол-9-ил)-2-(1-оксил-2,2,5,5-тетраметилимидазолин-4-илидин)этанوات – производное имидазолидина, содержащий в составе молекулы флуоресцентный карбазольный заместитель. Показано, что образование

хелатных комплексов этого соединения с ионами переходных металлов не приводит к значимым изменениям в квантовом выходе флуоресценции.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

-
- ¹ Kubow S., Dubose C.M., Janzen E.G., Carlson J.R., Bray T.M. The spin-trapping of enzymatically and chemically catalyzed free radicals from indolic compounds// Biochemical and Biophysical Research Communications – 1983. – V.114. – N1. – P. 168-174.
- ² Augusto O., Duplessis L.R., Weingrill C.L.V. Spin-trapping of methyl radical in the oxidative metabolism of 1,2-dimethylhydrazine// Biochemical and Biophysical Research Communications – 1985. – V. 126. – N 2. – P. 853-858.
- ³ Swarts H.M. The use of nitroxides in viable biological systems: an opportunity and challenger for chemist and biochemist// J. Pure Appl. Chem. – 1990. – V. 62. – N 2. – P. 235.
- ⁴ Lyakhovich V.V., Weiner L.M. Application of stable nitroxyl radicals for studying metabolizing systems of xenobiotics, Imidazoline nitroxide, vol. 2, Volodarsky L.B., Ed., CRC Press, Boca Raton, FL, 1988
- ⁵ Hyde J.S., Yin J.-J., Feix J.B. and Hubbel W.L. Advances in spin label oximetry// J. Pure Appl. Chem. – 1990. – V. 62. – N 2. – P. 255.
- ⁶ Rane V., Das R., Observation of splitting of EPR spectral lines without any concomitant splitting in energy levels// J. Phys. Chem. A – 2014. – V. 118. – N 38. – P. 8689-8694.
- ⁷ Lavis L.D., Raines R.T., Bright building blocks for chemical biology// ACS Chem. Biol. – 2014. – V. 9. – N 4. – P. 855-866.
- ⁸ Ptaszek M., Rational design of fluorophores for *in vivo* applications// Progress in Molecular Biology and Translational Science – 2013. – V. 113. – P. 59-108.
- ⁹ Blough N.V., Simpson D.J. Chemically mediated fluorescence yield switching in nitroxide-fluorophore adducts: optical sensors of radical/redox reactions// J. Am. Chem. Soc. – 1988. – V. 110. – N 6. – P. 1915-1917.
- ¹⁰ Hauck S., Lorat Y., Leinisch F., Trommer W.E. *p*-Nitrostilbene-*tert*-butyl-nitron: a novel fluorescent spin trap for the detection of ROS with subcellular resolution// Appl. Magn. Reson. – 2009. – V. 36. – P. 133-147.

-
- ¹¹ Karbach A., Stemler T., Kopp C., Trommer W.E. Synthesis of novel fluorescent stilbenenitrones via a mild, ligand-free Heck-type reaction of (*E*)-[4-(1,3-dioxolan-2-yl)styryl]trimethylsilane with benzene diazonium tetrafluoroborate derivatives// *Synthesis* – 2014. – V. 46. – P. 3103-3109.
- ¹² Лебедев О.Л., Казарновский С.Н.// *Труды по химии и химической технологии* – Горький – 1959. – С.649.
- ¹³ Alcock N.W., Golding B.T., Ioannou P.V., Sawyer J.F. Preparation, crystal structure and reactions of a new spin-labeling reagent, *cis*-3,5-dibromo-4-oxo-2,2,6,6-tetramethylpiperidin-1-yloxy// *Tetrahedron* – 1977. – V. 33. – P. 2969-2980.
- ¹⁴ Keana J.F.W. Newer aspects of the synthesis and chemistry of nitroxide spin labels// *Chem. Rev.* – 1978. – V. 78. – N 1. – P. 37-64.
- ¹⁵ Резников В.А., Володарский Л.Б. Рециклизация енаминокарбонильных и енаминотиокарбонильных производных имидазолидина в пирролины// *Изв. Акад. наук СССР, сер. Хим.* – 1991. – Т.2. – С. 437-443
- ¹⁶ Резников В.А., Володарский Л.Б. Взаимодействие 2-замещенных 5,5-диметил-4-оксо-1-пирролин-1-оксидов с нуклеофильными реагентами и синтез нитроксильных радикалов – производных пирролидина// *Изв. Акад. наук СССР, сер. Хим.* – 1990. – Т.2. – С. 390-395
- ¹⁷ Griffiths P.G., Rizzardo E., Solomon D.H. Quantitative studies on free-radical reactions with the scavenger 1,1,3,3-tetramethylisoindolyl-2-oxy// *Tetrahedron letters* – 1982. – V. 23. – N 12. – P. 1309-1312.
- ¹⁸ Osiecki J.H., Ullman E.F. Studies of free radicals. I. α -Nitronyl nitroxides, a new class of stable radicals// *J. Am. Chem. Soc.* – 1968. – V 90 – N 4. – P. 1078-1079.
- ¹⁹ Yang X.-F., Guo X.-Q. Investigation of the anthracene-nitroxide hybrid molecule as a probe for hydroxyl radicals// *Analyst* – 2001. – V. 126. – P. 1800-1804.
- ²⁰ Nakatsuji S., Ojima T., Akutsu H., Yamada J., Anthracene derivatives and the corresponding dimers with TEMPO radicals// *J. Org. Chem.* – 2002. – V. 67. – P. 916-921.

-
- ²¹ Chmela S., Kollar J., Hrdlovic P., Guyot G., Sarakha M. Preparation and photophysics of 2-(1-pyrenyl)acrylic acid and its methyl and 2',2',6',6'-tetramethyl-4'-piperidyl esters// *Journal of fluorescence* – 2005. – V 15. – N 3. – P. 243-253.
- ²² Braslau R., Rivera F. III, Lilie E., Cottman M. Urushiol Detection using a Profluorescent Nitroxide// *J.Org.Chem.* – 2013. – V. 78. – N 2. – P. 238-245.
- ²³ Y. Liu, Sl. Liu, YG. Wang TEMPO-based Redox-sensitive Fluorescent Probes and Their Applications to Evaluating Intracellular Redox Status in Living Cells// *Chem. Lett.* – 2009. – V. 38. – N 6. – P. 588- 589.
- ²⁴ Green S.A., Simpson D.J., Zhou G., Ho P.S., Blough N.V. Intramolecular quenching of excited singlet states by stable nitroxyl radicals// *J. Am. Chem. Soc.* – 1990. – V. 112. – N 20. – P. 7337-7346.
- ²⁵ Jockusch S., Dedola G., Lem G., Turro N.J. Electron spin polarization by intramolecular triplet quenching of a nitroxyl radical labeled thioxanthonedioxide// *J. Phys. Chem. B* – 1999. – V. 103. – N 43. – P. 9126-9129.
- ²⁶ Chen J.-L., Zhu C.-Q., Fluorescence enhancement assay for trace iron (II) using Pyr-tempo as a spin label fluorescent probe// *Microchim. Acta* – 2007. – V. 156. – P. 307-313.
- ²⁷ Maiti S., Aydin Z., Zhang Y., Guo M., Reaction-based turn-on fluorescent probes with magnetic responses for Fe²⁺ detection in live cells// *Dalton Transactions* – 2015. – V. 44. – P. 8942-8949.
- ²⁸ Aliaga C., Celis F., Luhr S., Onate R. TEMPO-Attached Pre-fluorescent Probes Based on Pyridinium Fluorophores// *Journal of fluorescence* – 2015. – V. 25. – N 4. – P. 979-983.
- ²⁹ Simpson E.M., Ristovski Z.D., Bottle S.E., Fairfull-Smith K.E., Blinco J.P. Modular design of profluorescent polymer sensors// *Polymer chem.* – 2015. – V. 15. – N6. – P. 2962-2969.
- ³⁰ Aspee A., Garcia O., Maretti L., Sastre R., Scaiano J.C. Free radical reactions in poly(methyl methacrylate) films monitored using a prefluorescent quinoline-TEMPO sensor// *Macromolecules* – 2003. – V. 36. – N 10. – P. 3550-3556.

-
- ³¹ Coenjarts C., Garcia O., Llauger L., Palfreyman J., Vinette A.L., Scaiano J.C. Mapping photogenerated radicals in thin polymer films: Fluorescence imaging using a prefluorescent radical probe// *J. Am. Chem. Soc.* – 2003 – V. 125. – N3. – P. 620-621.
- ³² Ikeda M., Nakagawa H., Suzuki T., Miyata N., Novel bisbenzimidazole-nitroxides for nuclear redox imaging in living cells// *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2012. – V. 22. – P. 1949-1952.
- ³³ Maki T., Soh N., Fukaminato T., Nakajima H., Nakano K., Imato T. Perylenebisimide-linked nitroxide for the detection of hydroxyl radicals// *Analytica chimica acta* – 2009. – V. 639. – N 1-2. – P. 78-82.
- ³⁴ Kollar J., Hrdlovic P., Chmela S. Synthesis and spectral characteristics of substituted 1,8-naphthalimides: Intramolecular quenching by mono-nitroxides// *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry* – 2009. – V. 204. – P. 191-199.
- ³⁵ Hrdlovic P., Chmela S., Danko M., Sarakha M., Guyot G. Spectral properties of probes containing benzothioxanthene chromophore linked with hindered amine in solution and in polymer matrices// *J. Fluoresc* – 2008. – V. 18. – P. 393-402.
- ³⁶ Danko M., Chmela S., Hrdlovic P., Synthesis, photochemical stability and photo-stabilizing efficiency of probes based on benzothioxanthene chromophore and hindered amine stabilizer// *Polymer degradation and stability* – 2006. – V. 91. – P. 1045-1051.
- ³⁷ Green S., Fox M.A. Intramolecular photoinduced electron transfer from nitroxyl radicals// *J. Phys. Chem.* – 1995. – V. 99. – N 40. – P. 14752-14757.
- ³⁸ Nakatsuji S., Aoki K., Akutsu H., Yamada J., Kojima T., Nishida J., Yamashita Y., Spin-carrying naphthalenediimide and perylenediimide derivatives// *Bull. Chem. Soc. Japan* – 2010. – V. 83. – N 9. – P. 1079-1085.
- ³⁹ Yang T., Zheng Bz., Liang Hx., Wan Yp., Du. J., Xiao D. A sensitive and selective chemosensor for ascorbic acid based on a fluorescent nitroxide switch// *Talanta* – 2015. – V. 132. – P. 191-196.

-
- ⁴⁰ Bogнар B., Osz E., Hideg K., Kalai T. Synthesis of new double (spin and fluorescence) sensor reagents and labels// *J. Heterocyclic Chem.* – 2006. – V. 43. – P. 81-86.
- ⁴¹ Bem M., Badea F., Draghici C., Caproiu M.T., Vasilescu M., Voicescu M., Beteringhe A., Caragheorgheopol A., Maganu M., Constantinescu T., Balaban A.T., Synthesis and fluorescent properties of new derivatives of 4-amino-7-nitrobenzofurazan// *ARKIVOC* – 2007. – V. XIII – P. 87-104.
- ⁴² Kano Y., Kushimoto K., Komaguchi K., Ooyama Y., Imae I., Ohshita J., Harima Y., Intermolecular distances of carboxylated TEMPO derivatives on TiO₂ evaluated by spin-probe ESR// *Phys. Chem. Chem. Phys.* – 2012. – V. 14. – P. 15988-15990.
- ⁴³ Nakatsuji S., Fujino M., Hasegawa S., Akutsu H., Yamada J., Gurman V., Vorobiev A., Azobenzene Derivatives Carrying a Nitroxide Radical// *J. Org. Chem.* – 2007. – V. 72. – P. 2021-2029.
- ⁴⁴ Matsuoka Y., Yamato M., Yamasaki T., Mito F., Yamada K. Rapid and convenient detection of ascorbic acid using a fluorescent nitroxide switch// *Free Radical Biology and Medicine* – 2012. – V. 53. – N 11. – P. 2112-2118.
- ⁴⁵ Yapici N.B., Jockusch S., Moscatelli A., Mandalapu Sr., Itagaki Y., Bates D.K., Wiseman S., Gibson K.M., Turro N.J., Bi Lr. New Rhodamine Nitroxide Based Fluorescent Probes for Intracellular Hydroxyl Radical Identification in Living Cells// *Org. Lett.* – 2012. – V. 14. – N 1. – P. 50-53.
- ⁴⁶ Chen Y., Pang M.-L., Cheng K.-G., Wang Y., Han J., Meng J.-B., Synthesis and properties of novel photochromic biindenylidenedione derivative bearing TEMPO radical// *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry* – 2008 – V. 194. – P. 122-128.
- ⁴⁷ Blinco J.P., McMurtrie J.C., Bottle S.E. The first example of an azaphenalene profluorescent nitroxide// *Eur. J. Org. Chem.* – 2007. – V. 28. – P. 4638-4641.

-
- ⁴⁸ Kalai T., Hankovszky O. H., Hideg E., Jeko J., Hideg K. Synthesis and structure optimization of double (fluorescent and spin) sensor molecules// *ARKIVOC* – 2002. – V. III – P. 112-120.
- ⁴⁹ Kalai T., Hideg E., Vass I., Hideg K. Double (fluorescent and spin) sensors for detection of reactive oxygen species in the thylakoid membrane// *Free rad. boil. & med.* – 1998. – V. 24. – N 4. – P. 649-652.
- ⁵⁰ Hideg E., Kalai T., Kos P., Asada K., Hideg K. Singlet oxygen in plants- Its significance and possible detection with double (fluorescent and spin) indicator reagents// *Photochem. and. photobiol.* – 2006 – V. 82. – N 5. – P. 1211-1218.
- ⁵¹ Pou S., Huang Y.I., Bhan A., Bhadti V.S., Hosmane R.S., Wu S.Y., Cao G.L., Rosen G.M. A fluorophore-containing nitroxide as a probe to detect superoxide and hydroxyl radical generated by stimulated neutrophils// *Anal. biochem.* – 1993. – V. 212. – N 1. – P. 85-90.
- ⁵² Kalai T., Hideg E., Ayaydin F., Hideg K. Synthesis and potential use of 1,8-naphthalimide type $^1\text{O}_2$ sensor molecules// *Photochem. Photobiol. Sci.* – 2013. – V. 12. – P. 432-438.
- ⁵³ Bogнар B., Jeko J., Kalai T., Hideg K. Synthesis of redox sensitive dyes based on a combination of long wavelength emitting fluorophores and nitroxides// *Dyes and Pigments* – 2010. – V. 87. – P. 218-224.
- ⁵⁴ Kulscar G., Kalai T., Jeko J., Hideg K. Synthesis of paramagnetic carbo- and heterocycles// *Synthesis* – 2003. – V. 9. – P. 1361-1366.
- ⁵⁵ Kertesz J., Bogнар B., Kormos A., Moczar I., Baranyai P., Kubinyi M., Kalai T., Hideg K., Huszthy P. Synthesis and metal ion complexation of spin labeled 18-crown-6 ethers containing an acridone or an acridine fluorophore unit// *Tetrahedron* – 2011. – V. 67. – P. 8860-8864.
- ⁵⁶ Belmont P., Chapelle C., Demeunynck M., Michon J., Michon P., Lhomme J., Introduction of a nitroxide group on position 2 of 9-phenoxyacridine: easy access to spin labeled DNA-binding conjugates// *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 1998. – V. 8. – P. 669-674.

-
- ⁵⁷ Keddie D.J., Fairfull-Smith K.E., Bottle S.E. The palladium-catalysed copper-free Sonogashira coupling of isoindoline nitroxides: a convenient route to robust profluorescent carbon-carbon frameworks// *Org. Biomol. Chem.* – 2008. – V. 6. – P. 3135-3143.
- ⁵⁸ Fairfull-Smith K.E., Bottle S.E. The Synthesis and Physical Properties of Novel Polyaromatic Profluorescent Isoindoline Nitroxide Probes// *Eur. J. Org. Chem.* – 2008. – V. 32. – P. 5391-5400.
- ⁵⁹ Colwell J.M., Walker J.R., Blinco J.P., Micallef A.S., George G.A., Bottle S.E. Profluorescent nitroxides: Thermo-oxidation sensors for stabilised polypropylene// *Polymer Degradation and Stability* – 2010. – V. 95. – P. 2101-2109.
- ⁶⁰ Keddie D.J., Johnson T.E., Arnold D.P., Bottle S.E. Synthesis of profluorescent isoindoline nitroxides via palladium-catalysed Heck alkenylation// *Org. Biomol. Chem.* – 2005. – V. 3. – P. 2593-2598.
- ⁶¹ Gopee H., Cammidge A.N., Oganesyanyan V.S., Probing columnar discotic liquid crystals by EPR spectroscopy with a rigid-core nitroxide spin probe// *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2013. – V. 52. – N 34. – P. 8917-8920.
- ⁶² Kalai T., Jeko J., Berente Z., Hideg K. Palladium-catalyzed cross-coupling reactions of paramagnetic vinyl bromides and paramagnetic boronic acids// *Synthesis* – 2006. – V. 3. – P. 439-446.
- ⁶³ Morris J.C., McMurtrie J.C., Bottle S.E., Fairfull-Smith K.E. Generation of Profluorescent Isoindoline Nitroxides Using Click Chemistry// *J. Org. Chem.* – 2011. – V. 76. – P. 4964-4972.
- ⁶⁴ Yan G.-P., Fairfull-Smith K.E., Smith C.D., Hanson G.R., Bottle S.E. Porphyrin containing isoindoline nitroxides as potential fluorescence sensors of free radicals// *J. Porphyrins Phthalocyanines* – 2011. – V. 15. – P. 230-239.
- ⁶⁵ Morrow B.J., Keddie D.J., Gueven N., Lavin M.F., Bottle S.E. A novel profluorescent nitroxide as a sensitive probe for the cellular redox environment// *Free Radical Biology & Medicine* – 2010. – V. 49. – P. 67-76.

-
- ⁶⁶ Barhate N., Cekan P., Massey A. P., Sigurdsson S.T. A nucleoside that contains a rigid nitroxide spin label: A fluorophore in disguise// *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2007. – V. 46. – P. 2655-2658.
- ⁶⁷ Sylvester P.D., Ryan H.E., Smith C.D., Micallef A.S., Schiesser C.H., Wille U. Perylene-based profluorescent nitroxides for the rapid monitoring of polyester degradation upon weathering: an assessment// *Polymer Degradation and Stability* – 2013. – V. 98. – P. 2054-2062.
- ⁶⁸ Lederhose P., Haworth N.L., Thomas K., Bottle S.E., Coote M.L., Barner-Kowollik C., Blinco J.P., Design of redox/radical sensing molecules via nitrile imine-mediated tetrazole-ene cycloaddition (NITEC)// *J. Org. Chem.* – 2015. – V. 80. – N 16. – P. 8009-8017.
- ⁶⁹ Teki Y., Miyamoto S., Nakatsuji M., Miura Y. pi-Topology and spin alignment utilizing the excited molecular field: Observation of the excited high-spin quartet ($S=3/2$) and quintet ($S=2$) states on purely organic pi-conjugated spin systems// *J. Am. Chem. Soc.* – 2001. – V. 123. – P. 294-305.
- ⁷⁰ Sviridenko F.B., Stass D.V., Kobzeva T.V., Tretyakov E.V., Klyatskaya S.V., Mshvidobadze E.V., Vasilevsky S.F., Molin Y.N., Optically detected ESR and low magnetic field signals from spin triads: 2-imidazoline-1-oxyl derivatives in X-irradiated alkane liquids as a method to study three-spin systems// *J. Am. Chem. Soc.* – 2004. – V. 126. – P. 2807-2819.
- ⁷¹ Ziessel R., Stroh C. Convenient and multistep preparation of oligopyridines bearing multiple dansyl and nitroxide radicals// *Synthesis* – 2003. – V. 14. – P. 2145-2154.
- ⁷² Vasilevsky S.F., Klyatskaya S.V., Korovnikova O.L., Stass D.V., Amitina S.A., Grigir'ev I.A., Elguero J. First acetylenic derivatives of stable 3-imidazoline nitroxides// *Tetrahedron Letters* – 2004. – V. 45. – P. 7741-7743.
- ⁷³ Matveeva A.G., Sviridenko F.B., Korolev V.V., Kuibida L.V., Stass D.V., Shundrin L.A., Reznikov V.A., Grampp G.G. Difficulties in building radiation-

generated three-spin systems using spin-labeled luminophores// J. Phys. Chem. A – 2008. – V. 112. –N. 2 – P. 183-193.

⁷⁴ Matveeva A.G., Stass D.V., Glebov E.M., Grivin V.P., Korolev V.V., Plyusnin V.F., Reznikov V.A. Intra- and intermolecular quenching of carbazole photoluminescence by imidazolidine radicals// Russ.Chem.Bull. Int.Ed. – 2010 – V. 59. – N4. – P. 771-778.

⁷⁵ Резников В.А., Резникова Т.И., Володарский Л.Б. Взаимодействие 1-окси-2,2,4,5,5-пентаметил-3-имидазолидина и соответствующего нитроксильного радикала с альдегидами, кетонами и сложными эфирами// Журн. орган. химии – 1982 – Т. 18. - № 10 – С. 2135-2143

⁷⁶ Nagy V.Y., Bystryak I.M., Kotelnikov A.I., Likhtenshtein G.I., Petrukhin O.M., Zolotov Y.A., Volodarskii L.B. Determination of metals in solution by chelate formation with intramolecular luminescence-quenched spin-labeled reagents// Analyst – 1990. – V. 115. – N6. – P.839-841.

⁷⁷ Han Y., Tuccio B., Lauricella R., Rockenbauer A., Zweier J.L., Villamena F.A. Synthesis and spin-trapping properties of a new spirolactonyl nitron// J. Org. Chem. – 2008. – V. 73. – N 7. – P. 2533-2541.

⁷⁸ Stolze K., Rohr-Udilova., Rosenau T., Hofinger A., Kolarich D., Nohl H. Spin trapping of C- and O-centered radicals with methyl-, ethyl-, pentyl-, and phenyl-substituted EMPO derivatives// Bioorg. Med. Chem. – 2006. – V. 14. – P. 3368-3376.

⁷⁹ Bardelang D., Rockenbauer A., Karoui H., Finet J.-P., Biskupska I., Banaszak K., Tordo P. Inclusion complex of EMPO derivatives with 2,6-di-O-methyl- β -cyclodextrin: synthesis, NMR and EPR investigations for enhanced superoxide detection// Org. Biomol. Chem. – 2006 – V. 4. – N 15. – P. 2874-2882.

⁸⁰ Turner M. J., Rosen G. M. Spin trapping of superoxide and hydroxyl radicals with substituted pyrroline 1-oxides// J. Med. Chem. – 1986. – V. 29. – N 12. – P. 2439-2444.

-
- ⁸¹ Tsai P., Ichikawa K., Mailer C., Pou S., Halpern H. J., Robinson B. H., Nielsen R., Rosen G. M. Esters of 5-carboxyl-5-methyl-1-pyrroline-*N*-oxide: a family of spin traps for superoxide// *J. Org. Chem.* – 2003. – V. 68. – N 20. – P. 7811-7817.
- ⁸² Taratayko A.I., Becker C.S., Grigor'ev I.A., Gatilov Y.V., Rybalova T.V., Reznikov V.A. Synthesis of 3,4-dihydro-2H-pyrrole 1-oxide based aldonitrones as potential spin trapping agents// *ARKIVOC* – 2013. – V. 4. – P. 272-290.
- ⁸³ Stavinoha J.L., Mariano P.S., Leone-Bay A., Swanson R., Bracken C. Photocyclizations of N-allyliminium salts leading to the production of substituted pyrrolidines// *J. Am. Chem. Soc.* – 1981. – V. 103. – N 11. – P. 3148-3160.
- ⁸⁴ Sar C.P., Jakob J., Hideg K. Synthesis of 2-alkenyl-1-pyrrolin-1-oxides and polysubstituted nitrones// *Synthesis* – 2003. – V. 9. – P. 1367-1372.
- ⁸⁵ Kornblum N., Blackwood R. K., Powers J. W. A new synthesis of α -nitroesters// *J. Am. Chem. Soc.* – 1957. – V. 79. – N 10. – P. 2507-2509.
- ⁸⁶ Tang L., Deng L. Dynamic kinetic resolution via dual-function catalysis of modified cinchona alkaloids: asymmetric synthesis of α -hydroxy carboxylic acids//*J. Am. Chem. Soc.* – 2002. – V. 124. – N 12. – P. 2870-2871.
- ⁸⁷ Evans A.S., Cohen AD., Gurard-Levin Z.A., Kebede N., Celius T.C., Miceli A.P., Toscano J.P. Photogeneration and reactivity of acyl nitroso compounds// *Can. J. Chem.* – 2011. – V. 89. – P. 130-138.
- ⁸⁸ Karoui H., Clement J.-L., Rockenbauer A., Siri D., Tordo P. Synthesis and structure of 5,5-diethoxycarbonyl-1-pyrroline *N*-oxide (DECPO). Application to superoxide radical trapping.// *Tetrahedron Letters* – 2004. – V. 45. – N 1. – P. 149-152.
- ⁸⁹ Kornblum N., Singh H.K., Boyd S.D. Substitution reactions which proceed via radical anion intermediates. Part 27. A new reaction of α -nitro nitriles: conversion to β -nitro nitriles // *J. Org. Chem.* – 1984. – P. 358-362.
- ⁹⁰ Синтез органических препаратов: в 12 сб. – М.: Издательство иностранной литературы, 1949. – Сб. 2. – С. 513-515.

-
- ⁹¹ Преч Э., Бюльманн Ф., Аффольтер К. Определение строения органических соединений. – М.: Мир – 2006. – С. 348.
- ⁹² Durand G., Choteau F., Pucci B., Villamena F.A. Reactivity of superoxide radical anion and hydroperoxyl radical with α -phenyl-*N*-*tert*-butylnitron (PBN) derivatives// J. Phys. Chem. A – 2008. – V. 112. – N 48. – P. 12498-12509.
- ⁹³ Villamena F.A., Hadad C.M., Zweier J.L. Kinetic study and theoretical analysis of hydroxyl radical trapping and spin adduct decay of alkoxy carbonyl and dialkoxyphosphoryl nitrones in aqueous media// J. Phys. Chem. A – 2003. – V. 107. – P. 4407-4414.
- ⁹⁴ Chen R.F. Dansyl labeled proteins: Determination of extinction coefficient and number of bound residues with radioactive dansyl chloride// Analytical Biochemistry – 1968 – V. 25. – P. 412-416.
- ⁹⁵ Kinoshita T., Iinuma F., Tsuji A. Microanalysis of proteins and peptides. I. Enhancement of the fluorescence intensity of dansyl amino acids and dansyl proteins in aqueous media and its application to assay of amino acids and proteins// Chem. Pharm. Bull. – 1974 – V. 22. – N 10. – P. 2413-2420.
- ⁹⁶ Keana J.F.W. Newer aspects of the synthesis and chemistry of nitroxide spin labels// Chem. Rev. – 1978. – V. 78. – N 1. – P. 37-64.
- ⁹⁷ Bonnett R., Brown R.F.C., Clark V.M., Sutherland I.O., Todd A. Experiments towards the synthesis of corrins. Part II. The preparation and reactions of Δ^1 -pyrroline 1-oxides// J. Chem. Soc. – 1959. – P. 2094-2102.
- ⁹⁸ Nazarski R.B., Skowronski R. Sterically crowded five-membered heterocyclic systems. Part 3. Unexpected formation of stable flexible pyrrolidinoxyl biradicals *via* nitron aldol dimers: a spectroscopic and mechanistic study// J. Chem. Soc. – Perkin Trans. 1 – 1989. – P. 1603-1610.
- ⁹⁹ Володарский Л.Б., Григорьев И.А., Кутикова Г.А. Взаимодействие 1-окси-2,2,4,5,5-пентаметил- Δ^3 -имидазолин-3-оксида с альдегидами, бромом, амилнитритом и нитробензолом в присутствии оснований// Журн. орган. химии – 1973 – Т. 9. - № 9 – С. 1974-1980

-
- ¹⁰⁰ Foldeak S., Hegyes P., Molnar J. The Mannich reaction of 9-acetyl- and 9,10-dihydro-9-acetylanthracene. Reduction of the Mannich bases, and stereochemistry of the 9,10-dihydro compound// *Tetrahedron* – 1985. – V. 41. – N 24. – P. 5913-5918.
- ¹⁰¹ Таратайко А.И. и Резников В.А. Особенности взаимодействия пространственно затрудненных нитронов с реактивами Гриньяра// *Бутлеровские сообщения* – 2014. – Т. 40 – № 12 – С. 141 – 144.
- ¹⁰² Thiverny M., Farran D., Philouze C., Blandin V., Chavant P. Y., Totally diastereoselective addition of aryl Grignard reagents to the nitronone-based glycine equivalent MiPNO// *Tetrahedron: Asymmetry* – 2011. – V. 22. – P. 1274-1281.
- ¹⁰³ Bobko A.A., Kirilyuk I.A., Gritsan N.P., Polovyanenko D.N., Grigor'ev I.A., Khramtsov V.V., Bagryanskaya E.G., EPR and quantum chemical studies of the pH-sensitive imidazoline and imidazolidine nitroxides with bulky substituents// *Appl. Magn. Reson.* – 2010. – V. 39. – P. 437-451.
- ¹⁰⁴ Hideg K., Lex L., Synthesis of new 2-mono- and 2,5-di-functionalized pyrrolidin-1-oxyl spin labels// *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* – 1987. – P. 1117-1121.
- ¹⁰⁵ Su J.-K., Jia Y.-M., He R., Rui P.-X., Han N., He X., Xiang J., Chen X., Zhu J., Yu C.-Y., A rapid synthesis of 2-aryl polyhydroxylated pyrrolidines// *Synlett* – 2010. – V. 11. – P. 1609-1616.
- ¹⁰⁶ Denis. J.-N., Mauger H., Vallee H. The reaction of nitrones with indoles. Synthesis of asymmetrical diindolylalcanes// *Tetrahedron Letters* – 1997. – V. 38. –N 49. – P. 8515-8518.
- ¹⁰⁷ Lukyanov S.B., Lukyanova M.B., Spiropyran: synthesis, properties, and application// *Chem. Het. Comp.* – 2005. – V. 41. – N 3. – P. 281-311.
- ¹⁰⁸ Bertelson R., Spiropyran// *Topics in Applied Chemistry* – 2002. – V. 5. – P. 11-83.

-
- ¹⁰⁹ Резников В.А., Володарский Л.Б. Синтез бифункциональных производных нитроксильных радикалов имидазолина// Хим. гет. соед. – 1990 – Т. 6. – С. 772-779
- ¹¹⁰ Володарский Л.Б., Григорьев И.А., Диканов С.А., Резников В.А., Щукин Г.И. Имидазолиновые нитроксильные радикалы// Новосибирск: Наука – 1988 – С.98.
- ¹¹¹ Seefeldt B., Kasper R., Beining M., Mattay J., Arden-Jacob J., Kemnitzer N., Drexhage K.H., Heilemann M., Sauer M. Spiropyrans as molecular optical switches// Photochem. Photobiol. Sci. – 2010. – V. 9. – P. 213-220.
- ¹¹² Foster M.A., Grigor'ev I.A., Lurie D.J., Khramtsov V.V., McCallum S., Panagiotelis I., Hutchison J.M.S., Koptioug A., Nicholson I. In vivo detection of a pH-sensitive nitroxide in the rat stomach by low-field ESR-based techniques// Magnetic resonance in medicine – 2003. – V. 49. – P. 558-567.
- ¹¹³ Feng X.J., Tian P.Z., Xu Z., Chen S.F., Wong M.S. Fluorescence-enhanced chemosensor for metal cation detection based on pyridine and carbazole// J. Org. Chem. – 2013. – V. 78. – P. 11318-11325.
- ¹¹⁴ Chiba S., Zhang L., Ang G. Y., Wei-Qiang B. Generation of iminyl copper species from α -azido carbonyl compounds and their catalytic C-C bond cleavage under an oxygen atmosphere// Org. Lett. – 2010. – V. 12. – N 9. – P. 2052-2055.