ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ

НОВОСИБИРСКИЙ ИНСТИТУТ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ

им. Н.Н.ВОРОЖЦОВА

СИБИРСКОЕ ОТДЕЛЕНИЕ РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК



На правах рукописи

ТРОФИМОВ Дмитрий Геннадьевич

НОВЫЕ СТЕРИЧЕСКИ ЗАТРУДНЁННЫЕ НИТРОКСИЛЬНЫЕ РАДИКАЛЫ ИЗ 4*Н*-ИМИДАЗОЛ-З-ОКСИДОВ

02.00.03 - Органическая химия

Диссертация

на соискание учёной степени кандидата химических наук

Научный руководитель:

Доцент, к.х.н. Кирилюк И.А.

Новосибирск - 2016

Оглавление

Список используемых обозначений4
Введение
Глава 1. Взаимодействие нитронов с металлоорганическими соединениями: введение
функциональных групп и их превращения (обзор литературных данных)9
1.1. Введение
1.2. Общие закономерности взаимодействия нитронов с металлоорганическими
соединениями10
1.2.1. Нуклеофильное присоединение
1.2.1.1. Присоединение металлоорганических соединений к альдо- и кетонитронам .10
1.2.1.2. Стереохимия присоединения металлоорганических соединений к нитронам.11
1.2.2. Нуклеофильное замещение
1.2.2.1. Замещение алкоксигрупп в α-алкоксинитронах
1.2.2.2. Замещение тиоалкильных групп в тиоимидат- <i>N</i> -оксидах
1.2.2.3. Взаимодействие пространственно-незатруднённых α-цианонитронов с
реактивами Гриньяра
1.2.2.4. Взаимодействие 3-имидазолин-3-оксид-1-оксилов с магнийорганическими
соединениями
1.2.2.5. Взаимодействие 2-йод-5-метокси-3-оксо-3 <i>H</i> -индол-1-оксида с
цинкорганическими соединениями
1.2.3. Реакционная способность нитронов в реакциях нуклеофильного присоединения
металлоорганических соединений
1.2.3.1. Сравнение реакционной способности нитронной и цианогрупп
1.2.3.2. Сравнение реакционной способности кетонной и нитронной групп25
1.2.3.3. Сравнение реакционной способности нитронной и иминогрупп
1.2.4. Побочные реакции
1.2.4.1. Металлирование нитронов по метильной (алкильной) группе в α-положении
1.2.4.2. Металлирование альдонитронов
1.2.4.2. Металлирование альдонитронов
 1.2.4.2. Металлирование альдонитронов
 1.2.4.2. Металлирование альдонитронов
 1.2.4.2. Металлирование альдонитронов

1.3.1.1. Взаимодействие нитронов с реактивами Нормана
1.3.1.2. Взаимодействие нитронов с реактивами Гриньяра аллильного типа
1.3.1.3. Взаимодействие нитронов с другими алкенилсодержащими реактивами
Гриньяра40
1.3.2. Присоединение металлоорганических соединений, содержащих тройную углерод-
углеродную связь42
1.3.3. Присоединение металлоорганических соединений, содержащих защищённую
гидроксигруппу51
1.3.4. Каскадные превращения нитронов с участием металлоорганических соединений
1.3.4.1. Взаимодействие металлоорганических реагентов с циклоаддуктами нитронов
и фенилвинилсульфона54
1.3.4.2. Восстановительное сочетание нитронов и карбонильных соединений под
действием дийодида самария58
1.4. Заключение
Глава 2. Синтез нитроксильных радикалов ряда имидазолина через внутримолекулярное
Глава 2. Синтез нитроксильных радикалов ряда имидазолина через внутримолекулярное 1,3-диполярное циклоприсоединение в производных 4 <i>H</i> -имидазол-3-оксида
Глава 2. Синтез нитроксильных радикалов ряда имидазолина через внутримолекулярное 1,3-диполярное циклоприсоединение в производных 4 <i>H</i> -имидазол-3-оксида
Глава 2. Синтез нитроксильных радикалов ряда имидазолина через внутримолекулярное 1,3-диполярное циклоприсоединение в производных 4 <i>H</i> -имидазол-3-оксида
Глава 2. Синтез нитроксильных радикалов ряда имидазолина через внутримолекулярное 1,3-диполярное циклоприсоединение в производных 4 <i>H</i> -имидазол-3-оксида
Глава 2. Синтез нитроксильных радикалов ряда имидазолина через внутримолекулярное 1,3-диполярное циклоприсоединение в производных 4 <i>H</i> -имидазол-3-оксида
Глава 2. Синтез нитроксильных радикалов ряда имидазолина через внутримолекулярное 1,3-диполярное циклоприсоединение в производных 4 <i>H</i> -имидазол-3-оксида
Глава 2. Синтез нитроксильных радикалов ряда имидазолина через внутримолекулярное 1,3-диполярное циклоприсоединение в производных 4 <i>H</i> -имидазол-3-оксида
Глава 2. Синтез нитроксильных радикалов ряда имидазолина через внутримолекулярное 1,3-диполярное циклоприсоединение в производных 4 <i>H</i> -имидазол-3-оксида
Глава 2. Синтез нитроксильных радикалов ряда имидазолина через внутримолекулярное 1,3-диполярное циклоприсоединение в производных 4 <i>H</i> -имидазол-3-оксида

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- AD-mix α смесь K₂OsO₂(OH)₄, K₃[Fe(CN)₆] и K₂CO₃, мольное соотношение: 6.7 · 10⁻² : 1 : 1
- AscH аскорбиновая кислота
- 9-BBN 9-борабицикло[3.3.1]нонан
- Bn бензил
- Вос трет-бутилоксикарбонил
- s-Bu втор-бутил
- Cbz бензилоксикарбонил
- *m*-СРВА *мета*-хлорнадбензойная кислота
- DBU 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен
- DCC дициклогексилкарбодиимид (ДЦК)
- НМРА гексаметилфосфотриамид (ГМФТА)
- LDA лития диизопропиламид
- Ms-метилсульфонил
- Ру пиридин; 2-Ру 2-пиридил
- RM металлоорганический реагент
- SMEAH, Red-Al натрия бис(2-метокси)этоксиалюмогидрид
- ТВАF тетра(*н*-бутил)аммония фторид
- TBDPS *трет*-бутилдифенилсилил
- ТНF тетрагидрофуран
- ТНР тетрагидропиран-2-ил
- TMS триметилсилил
- Ts (пара-толил)сульфонил
- Tf трифторметилсульфонил

введение

Нитроксильные радикалы (HP) – самый распространённый и развитый в синтетическом отношении класс стабильных органических радикалов. Эти соединения нашли разнообразные применения в различных областях науки и техники. Важнейшая область применения НР – спиновые зонды и метки – полезные молекулярные инструменты для исследования сложных молекулярных систем (в том числе биологических) с помощью ЭПР, позволяющие определять (измерять, исследовать) многие важные параметры и свойства. Они используются для исследования строения, физических свойств, таких, например, как вязкость, позволяют измерять окислительновосстановительные характеристики, содержание кислорода, тиолов, pH и др [1 – 4]. Имеются многочисленные примеры их успешного использования в биофизике, медицинской биологии, материаловедении. Важные достоинства метода ЭПР – высокая чувствительность, и, как следствие, низкая концентрация зонда, предотвращающая существенные возмущения системы и токсические эффекты; пригодность для гетерогенных и непрозрачных систем. Структурная модификация зондов может обеспечить локализацию в том или ином компартменте гетерогенной системы, либо на поверхности раздела фаз. Новые технологии ЭПР позволяют производить измерения в биологических системах, в том числе in vivo, причём неинвазивно (т.е., без оперативного вмешательства, механического проникновения в ткани). При этом можно получить карту (томограмму) распределения зонда и тех или иных свойств в тканях и отслеживать изменения в режиме реального времени. Это обстоятельство делает весьма привлекательным использование функциональных спиновых зондов для исследования физиологии живых организмов. Согласно экспертным оценкам, прогресс в указанных выше областях во многом определяется успехами в области синтеза новых спиновых зондов и меток [1-4].

Отдельную группу среди спиновых зондов и меток представляют HP, спектральные характеристики которых чувствительны к pH. Кислотность среды (pH) является одним из важнейших, часто измеряемых параметров в биологии, биофизике, медицине. Изменения pH могут служить признаком развития в организме различных патологий, таких как ишемия [5], инфекции [6], воспаления [7], опухоли [7] и др. Значение межклеточной кислотности (pH) играет существенную роль в процессе возникновения опухоли, ее росте и терапии [8]. Локальные значения pH на поверхности биологических мембран биомолекул позволяют судить об электростатических потенциалах поверхностей и исследовать процессы переноса протона, ответственные за энергетику клетки, и

механизмы взаимодействия биомолекул. Кислотность на поверхности материалов (катализаторов, сорбентов и др.) во многих случаях – фактор, определяющий свойства.

Актуальность. Толчком к началу наших исследований послужил растущий интерес к НР с рН-зависимым спектром ЭПР со стороны отечественных и зарубежных коллег. Благодаря этому обстоятельству, некоторые из синтезированных соискателем соединений были немедленно использованы в самых передовых исследованиях с использованием новых технологий ЭПР. Поэтому актуальность работ, направленных на синтез новых, более совершенных, спиновых меток и зондов, не вызывает сомнений. Так, в последнее время большие успехи достигнуты в развитии методов неинвазивного определения локальных значений кислотности, основанных на использовании томографии низкопольного ЭПР (L-band EPR) и двойного протон-электронного магнитного резонанса (PEDRI). Эти методы позволяют с высокой точностью измерять pH в тканях подопытных животных, получать карты распределения кислотности и проводить мониторинг её изменения в режиме реального времени. Для таких измерений требуются экзогенные молекулярные зонды, обладающие чувствительным к pH спектром ЭПР и устойчивостью в биологических образцах. Биогенные антиоксиданты и ферментативные системы живых организмов. как правило, быстро восстанавливают подавляющее большинство нитроксильных радикалов в диамагнитные гидроксиламины, не имеющие сигналов в спектре ЭПР [7]. Из всех известных рН-чувствительных спиновых зондов в биофизических исследованиях чаще всего используются 4-амино-2,5-дигидроимидазол-1оксилы, обладающие высокой чувствительностью спектра ЭПР к изменениям кислотности в физиологически важном диапазоне (pH 6 ÷ 8) [8]. Однако нитроксильные радикалы этого типа не отличаются высокой устойчивостью к восстановлению. Для решения этой проблемы необходимо введение объёмных заместителей в ближайшее окружение радикального центра. Такие нитроксильные радикалы менее реакционноспособны, что повышает их стабильность, в частности, по отношению к биогенным восстановителям, и, следовательно, увеличивает время жизни радикалов в биологических системах [9], однако, подавляющее большинство известных на сегодняшний день нитроксильных радикалов этого ряда содержит объёмные неполярные заместители в окружении нитроксильной группы и, вследствие этого, малорастворимы в воде и не могут быть ковалентно связаны с биомолекулами.

Указанная выше задача введения гидрофильных фрагментов родственна проблеме создания pH-чувствительных спиновых меток, т.е., HP, способных ковалентно пришиваться к биологическим молекулам или к поверхностям, сохраняя чувствительность спектра к pH. Наличие в структуре 4-амино-2,5-дигидроимидазол-1-оксилов фрагментов,

способных к реакциям с алкилирующими или ацилирующими агентами, затрудняет введение активных функциональных групп. Внутримолекулярные реакции в таких производных, как правило, преобладают над межмолекулярными и приводят к существенному изменению или потере функциональных свойств (чувствительности к pH) [10]. Одним из результатов этого является использование спиновых меток с далёкой от физиологических значений областью чувствительности к pH в недавних биофизических работах [11 – 14] просто потому, что более подходящих спиновых меток до недавнего времени не было.

Целью работы была разработка методов синтеза новых производных 4-амино-2,5дигидроимидазол-1-оксилов, содержащих функциональные группы, способные обеспечивать ковалентное связывание с биологическими молекулами, либо с поверхностями различных материалов, проявляющих высокую чувствительность к pH в заданном диапазоне (в особенности, в области около 7) и отличающихся высокой устойчивостью к восстановлению в биологических образцах.

Научная новизна. В результате проделанной работы на 4Н-имидазол-3-оксидах "введение апробирована последовательность 4-пентенильного фрагмента внутримолекулярное 1.3-диполярное циклоприсоединение _ раскрытие изоксазолидинового цикла – окисление", ранее успешно реализованная на пирролин-*N*оксидах. Показано, что наличие в положении 4 алкильных заместителей с размером больше, чем метил, препятствует протеканию циклоприсоединения. На основе 5,5диалкиламино-4*H*-имидазол-3-оксидов разработаны методы синтеза рH-чувствительных спиновых меток и зондов ряда 4-амино-2,5-дигидроимидазол-1-оксила, обладающих рК ~ 7, а также чувствительных к изменению кислотности в широком диапазоне (~ 5 ед. pH). Выявлены некоторые аспекты зависимости рК целевых нитроксидов от вида и размера спейсера между радикальным центром и функциональными заместителями. Так, 4пирролидин-1-ил-2,5-дигидроимидазол-1-оксилы, содержащие жёсткий ароматический спейсер между радикальным центром и функциональными заместителями в положении 2 гетероцикла обладают pK < 7, при переходе к гибкому алифатическому спейсеру значения рК возрастают до 7 и выше.

Практическая значимость. В ходе взаимодействия 5,5-диалкиламино-4*H*-имидазол-3-оксидов с различными реактивами Гриньяра и последующих превращений получен ряд новых стерически затруднённых рH-чувствительных спиновых меток и зондов с различными функциональными группами в положениях 2 и 5 гетероцикла. В ходе наработки промежуточных продуктов многие синтетические методики были усовершенствованы. Образцы синтезированных соединений переданы коллегам в

7

следующие организации: The University of North Carolina, The Ohio State University, Hokkaido University, УрФУ. Продолжаются совместные исследования.

Апробация работы. Результаты диссертационного исследования были представлены на российских и международных конференциях, в т.ч. VII International Conference on Nitroxide Radicals (SPIN – 2014), Zelenogradsk, Kaliningrad region, Russia, 14–20 September, 2014, International Congress of Young Chemists YoungChem 2012, Gdansk, Poland, 10–14 October 2012; Current Topics in Organic Chemistry, Novosibirsk, Russia, June 6–10, 2011.

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 4 статьи в журналах, рекомендованных ВАК и индексируемых базами данных Web of Science и Scopus; тезисы 16 докладов.

Структура и объём диссертации. Работа изложена на 161 странице машинописного текста, содержит 102 схемы, 14 рисунков, 7 таблиц. Диссертация состоит из введения, обзора литературных данных, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, списка использованной литературы и приложения. Содержит список используемых обозначений.

Вся экспериментальная работа была выполнена автором самостоятельно. Автор также благодарит сотрудников ЛМА НИОХ СО РАН за выполнение элементного анализа и определение температур плавления полученных веществ, сотрудников ЛФМИ НИОХ СО РАН за регистрацию ЯМР, ИК-, УФ- и масс-спектров, а также Комарова Д.А., Городецкого А.А. и Глазачева Ю.И. за определение рК и Δa_N синтезированных НР.

Особая благодарность выражается Кирилюку Игорю Анатольевичу за чуткое руководство и неоценимую помощь в подготовке рукописи, а также всему коллективу ЛАС НИОХ за всестороннюю поддержку и приятную рабочую атмосферу.

ГЛАВА 1. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ НИТРОНОВ С МЕТАЛЛООРГАНИЧЕСКИМИ СОЕДИНЕНЯМИ: ВВЕДЕНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ГРУПП И ИХ ПРЕВРАЩЕНИЯ (обзор

литературных данных).

1.1. ВВЕДЕНИЕ

Химические свойства нитронов открывают для исследователей широкие возможности в области синтеза и молекулярного дизайна различных алифатических, карбоциклических и гетероциклических соединений, представляющих интерес в качестве биологически активных веществ, нитроксильных радикалов и пр. Наиболее синтетически значимыми в химии нитронов являются два типа реакций: взаимодействие с нуклеофильными агентами и диполярофилами. Первое из вышеуказанных превращений накладывает серьёзные ограничения на строение и свойства функциональных групп, изначально присутствующих в молекулах нитронов, в связи с чем всё более актуальной становится проблема разработки методов синтеза функциональных производных нитронов путём модификации вновь введённых заместителей. Особо остро эта задача нитроксильных радикалов с ставится в синтезе функциональными группами, ковалентное позволяющими осуществлять связывание с другими молекулами посредством реакций алкилирования и ацилирования (спиновых меток) или имеющими гидрофильную природу (спиновых зондов), т.к. наиболее общие методы синтеза НР из нитронов основаны на взаимодействии последних с металлоорганическими соединениями, которые, в свою очередь, вступают в реакции практически со всеми функциональными группами, наличие которых в НР видится целесообразным ввиду используется в синтезе различных конкретных задач. Этот подход широко гетероциклических нитроксильных радикалов. Последовательность «присоединение функционально-замещённых металлоорганических соединений к нитронам модификация введённого заместителя» становится всё более актуальной в современном органическом синтезе, о чём свидетельствуют многочисленные публикации последних лет. Взаимодействие нитронов с металлоорганическими соединениями может протекать по-разному в зависимости от строения субстрата и особенностей реагента. Возможны следующие направления реакций: нуклеофильное присоединение, нуклеофильное замещение, переметаллирование, дезоксигенирование. В этом обзоре мы попытались обобщить литературные данные о взаимодействии нитронов металлоорганическими реактивами, в том числе функционально-замещёнными, особенности регио- и

стереоселективности этих превращений, а также направления последующей функционализации. Изученные данные оказались весьма полезными в планировании синтеза целевых соединений диссертационной работы.

1.2. ОБЩИЕ ЗАКОНОМЕРНОСТИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ НИТРОНОВ С МЕТАЛЛООРГАНИЧЕСКИМИ СОЕДИНЕНИЯМИ

1.2.1. НУКЛЕОФИЛЬНОЕ ПРИСОЕДИНЕНИЕ

1.2.1.1. ПРИСОЕДИНЕНИЕ МЕТАЛЛООРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ К АЛЬДО- И КЕТОНИТРОНАМ

Циклические альдонитроны, к примеру, пирролин-*N*-оксид **1**, присоединяют эквивалент металлоорганического соединения с образованием соответствующего гидроксиламина **2**, окисление которого приводит к смеси изомерных кетонитрона **3** и альдонитрона **4** с высоким выходом [15]. Соотношение изомеров зависит от природы гидроксиламина и окислителя [16] (схема 1).



Схема 1

Взаимодействие замещённых нитронов (кетонитронов) 7 с реактивами Гриньяра приводит к пространственно-затруднённым гидроксиламинам 8, окисление которых открывает путь к стабильным нитроксильным радикалам 9 (схема 2).



Схема 2

Отметим, что выделение пространственно-затруднённых тетразамещённых гидроксиламинов 8 практически никогда не проводится, поскольку целевым продуктом, как правило, является соответствующий нитроксильный радикал 9, а указанные

гидроксиламины являются довольно сильными восстановителями и сравнительно быстро окисляются в нитроксильные радикалы 9 даже на воздухе [17, 18].

1.2.1.2. СТЕРЕОХИМИЯ ПРИСОЕДИНЕНИЯ МЕТАЛЛООРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ К НИТРОНАМ

Нитроксильные радикалы, содержащие два различных заместителя у αуглеродного атома, способны существовать в виде геометрических изомеров с *цис-транс*расположением заместителей относительно плоскости кольца. Присоединение реактивов Гриньяра к нитронам, как правило, протекает стереоселективно с преобладанием *транс*изомера (атака происходит со стороны наименьшего заместителя). Однако, при изменении порядка введения заместителей возможно образование *цис*-изомера, менее выгодного энергетически (схема 3) [19].





Стереохимия присоединения реактивов Гриньяра подробно изучалась на примере нитрона 16. Полученные гидроксиламины 17 и 18 являются важными синтетическими предшественниками различных биологически активных соединений: аминоспиртов 19 и 20, аминокислот 21 и 22 и аналогов нуклеозидов (схема 4, табл. 1). Реакция Гриньяра для нитронов, содержащих α-алкоксиалкильные или β-алкоксильные группы, является стереодифференцирующей при использовании соответствующих кислот Льюиса для предварительной координации с нитроном, в ходе которой фиксируется одна из диастереомерных конформаций 23а,b (рис. 1). Таким образом, варьируя кислоты Льюиса, можно добиться образования необходимого стереоизомера [20 – 24]:



Схема 4

Таблица 1. Взаимодействие нитрона 16 с металлоорганическими соединениями в присутствии кислот Льюиса.

Nº	RMgBr	Растворитель	Кислота Льюиса	син/анти	Выход (%)	Отдельный выход (%)
1	PhMgBr	THF	нет	80:20	84	67 (син)
2	PhMgBr	Et ₂ O	ZnBr ₂	90:10	86	77 (син)
3	PhMgBr	Et ₂ O	Et ₂ AlCl	5:95	72	68 (анти)
4	MeMgBr	THF	нет	76:24	81	62 (син)
5	MeMgBr	Et ₂ O	ZnBr ₂	91:9	82	75 (син)
6	EtMgBr	Et ₂ O	нет	75:25	74	56 (син)
7	EtMgBr	THF	ZnBr ₂	78:22	72	56 (син)
8	EtMgBr	Et ₂ O	Et ₂ AlCl	30:70	81	57 (анти)



Рис. 1

В работе [25] изучены особенности взаимодействия спироциклического ахирального альдонитрона **24**, повторяющего часть структуры спиролидов, являющихся токсинами моллюсков [26], и ряда металлоорганических соединений, в том числе содержащих функциональные группы (схема 5).



Схема 5

Результаты проведённой реакционной серии представлены в таблице 2:

Номер	RM	Структура 25	Выход, %
25a	25a MeMgBr		86
25b	EtMgBr	Part N OH	72
25c	PhMgBr	Ph OH	38
25d	CH ₂ =CHMgBr	UNA N OH	57
25e	CH ₂ =CHCH ₂ ZnBr	Market N OH	30

Таблица 2. Взаимодействие нитрона 24 с металлоорганическими соединениями.

Выход продуктов присоединения зависит от типа и строения металлоорганического соединения. Следует отметить, что все гидроксиламины **25а-е** выделены в виде рацемических смесей. Более детально присоединение замещённых металлоорганических соединений изучено на хиральных альдо- [27] и кетонитронах [28].

Результаты взаимодействия хирального альдонитрона **26** (схема 6) с металлоорганическими агентами представлены в таблице 3 [27]. Высокий эффективный объём *трет*-бутилдифенилсилильного фрагмента делает невозможной нуклеофильную атаку со стороны защитной группы, поэтому все целевые гидроксиламины **27а-о** образовывались в виде единственного (*2R*)-диастереомера за исключением аллильного производного **27е**, для которого соотношение диастереомеров (*2R*):(*2S*) составляет 86:14. Все магнийорганические соединения присоединяли в ТГФ при 0°С, литийорганические соединения присоединяли в трисоединение полуторакратного избытка.



Схема 6

N₂	RM	Вы хо д 27 , %	Структура 27	N₂	RM	Вых од 27 , %	Структура 27
27 a	MeMgBr	81	OTBDPS	27 h	MgCl	62	N OH OH
27 b	MgBr	81	N OH	27i	MeLi	64	N OH OH
27 c		73	N OH OH	27j	Li	50	N OH
27 d	Ph MgCl	92	N OH Ph	27 k	بل_	31	N OH OH

Таблица 3. Взаимодействие нитрона 26 с металлоорганическими соединениями.



По данным таблицы 3 средний выход гидроксиламинов **27** выше в случае присоединения магнийорганических соединений, нежели литийорганических. Увеличение эффективного объёма вводимой группы снижает выход целевого продукта. Причины образования смеси диастереомеров при реакции с аллилмагнийбромидом не выяснены. Возможно, протекание этого процесса связано с предварительной координацией двойной углерод-углеродной связи и атома кремния.

Рассмотрим серию реакций хирального 2,5-дигидрооксазол-3-оксида **28** с магний-, литий- и цинкорганическими соединениями [28] (схема 7).



Схема 7

Условия протекания реакций, выходы изомерных смесей гидроксиламинов **29а-о** и **30а-о**, а также соотношения диастереомеров, определенные по данным спектроскопии ЯМР ¹Н и ¹³С, приведены в таблице 4.

15

N⁰	RM	T,°C	Выход, %	29/30
a	MeLi	-78	80	91:9
b	MeLi	0	78	91:9
с	n-BuLi	-78	74	90:10
d	t-BuLi	-78	Разложение	
e	PhLi	-78	75	85 : 15
f	allylLi	-78	60	70:30
g	MeMgCl	-78	70	75 : 25
h	EtMgCl	-78	79	87:13
i	vinylMgCl	-78	68	90:10
j	CH≡CMgCl	0	72	90:10
k	CH≡CMgCl	-78	Нет реакции	
1	allylMgBr	-78	50	70:30
m	PhMgBr	-78	76	> 95 : 5
n	<i>n</i> -BuMgBr	-78	75	83:17
0	<i>t</i> -BuMgBr	+25	Не идёт	

Таблица 4. Взаимодействие нитрона 28 с металлоорганическими соединениями

Сравнительный анализ данных таблиц 1-4 позволяет сделать следующие выводы.

- При переходе от алифатических металлоорганических агентов к функционально-замещённым выход продуктов присоединения снижается.
- Присоединение цинк- и магнийаллилов протекает с наименьшим выходом.
- Взаимодействие нитронов и металлоорганических соединений может протекать при низких температурах (-78°С)
- При наличии эндоциклических β-заместителей в нитронах присоединение происходит более стереоселективно по сравнению с экзоциклическими.

Циклический альдонитрон **31** ряда пирролин-N-оксида, взаимодействуя с винилмагнийхлоридом, превращается в смесь диастереомерных гидроксиламинов **32а,b** [29]. Показано [29], что соотношение диастереомеров не зависит от температуры в интервале $-80 \div +23^{\circ}$ С и составляет **32а/32b** = 93:7 (схема 8).



Схема 8

По мнению авторов [29], присоединение винилмагнийхлорида к нитрону **31** протекает следующим образом: сперва происходит координация катиона магния и атома кислорода нитронной группы с образованием диастереомерных переходных состояний **33а,b**, способных к обратимому взаимопревращению, затем происходит нуклеофильная атака нитронного атома углерода и присоединение (схема 9)



Схема 9

В соответствии с предложенной Шарфом [30] общей кинетической схемой для хемоселективных процессов, селективность *S* выражается как отношение констант скоростей образования продуктов **32a** и **32b**, включающего все элементарные стадии: образование координационных аддуктов **33a,b**, их взаимопревращение и обратное расщепление, и финальное необратимое нуклеофильное присоединение. Это отношение

эквивалентно отношению количеств продуктов **32a** и **32b** I_1 и I_2 , соответственно (уравнение 1)

$$S = k_1/k_2 = I_1/I_2$$
 (1)

С другой стороны, согласно стандартной теории активированного комплекса [31], селективность зависит от температуры и разницы свободных энергий *Re* и *Si*-переходных состояний $\Delta\Delta G^{\neq}$ (уравнение 2).

$$\ln S = \ln(k_1/k_2) = -(\Delta \Delta G^{\neq}/RT) = -(\Delta \Delta H^{\neq}/RT) + (\Delta \Delta S^{\neq}/R)$$
(2)

Отсутствие влияния температуры на стереохимический состав продуктов требует равенства нулю активационного параметра $\Delta\Delta H^{\neq}$, на основании соотношения диастереомеров **32a/32b** несложно вычислить $\Delta\Delta S^{\neq} = 5.2 \pm 0.3 \text{ кал} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot \text{K}^{-1}$. Таким образом, в описанном превращении в интервале температур -80 \div +23°C на селективность оказывает влияние исключительно энтропийный фактор, стерические взаимодействия между нитроном и реактивом Нормана на стереохимический состав продуктов не влияют.

Использование кислот Льюиса позволяет повысить скорость и инвертировать стереохимический состав продуктов присоединения магнийорганических реагентов к нитронам [32]. Авторами [29] также была изучена зависимость "температура - селективность" в системе нитрон **31** – винилмагнийхлорид – диэтилалюминийхлорид. Результаты представлены в таблице 5.

Таблица 5. Стереоселективность присоединения винилмагнийхлорида к нитрону **31** в присутствии Et₂AlCl.

T, °C	1/T , K ⁻¹	32a/32b (±1)	ln(32a/32b)
-94	5.58 · 10 ⁻³	55:45	0.20
-83	$5.26 \cdot 10^{-3}$	63:37	0.53
-59	$4.67 \cdot 10^{-3}$	74:26	1.05
-41	$4.31 \cdot 10^{-3}$	81:19	1.45
-30	$4.11 \cdot 10^{-3}$	86:14	1.82
-25	$4.03 \cdot 10^{-3}$	86:14	1.82
-17	$3.90 \cdot 10^{-3}$	87:13	1.90
-12	$3.82 \cdot 10^{-3}$	89:11	2.09

+1	$3.65 \cdot 10^{-3}$	93:7	2.6
+11	$3.52 \cdot 10^{-3}$	93:7	2.6
+24	$3.37 \cdot 10^{-3}$	93:7	2.6
+40	$3.19 \cdot 10^{-3}$	93:7	2.6

По данным таблицы 5, а также взаимодействия **31** и CH₂=CHMgCl в отсутствии кислоты Льюиса был построен график в координатах ln(**32a/32b**) – 1/T (рисунок 2).



Рис. 2. Зависимость ln(**32a**/**32b**) – 1/Т в присутствии (•) и в отсутствии (□) Et₂AlCl.

Как видно из рисунка 2, наличие кислоты Льюиса разделяет график на два участка. В интервале температур +40 ÷ 0°С наклон нулевой, что указывает на полный энтропийный контроль стереоселективности в пользу гидроксиламина **32a**. С другой стороны, при T < 0°С наблюдается явный температурный контроль, приводящий к практически полной потере селективности при -94°С. Такое изменение энтальпии и энтропии активации указывает на различные механизмы реакции в присутствии Et₂AlCl при T < 0°С и T > 0°С.

1.2.2. НУКЛЕОФИЛЬНОЕ ЗАМЕЩЕНИЕ

Нитроны, содержащие хорошую уходящую группу при нитронном атоме углерода, могут реагировать с металлоорганическими соединениями с отщеплением этой группы и возможным присоединением второго эквивалента металлоорганического соединения.

1.2.2.1. ЗАМЕЩЕНИЕ АЛКОКСИГРУПП В α-АЛКОКСИНИТРОНАХ

При взаимодействии α-алкоксинитронов ряда имидазолина – 4-алкокси-2*H*имидазол-3-оксидов и 2-алкокси-4*H*-имидазол-3-оксидов с реактивами Гриньяра на первой стадии происходит нуклеофильное замещение алкоксигруппы на алкильный фрагмент реактива Гриньяра. Замещение протекает по механизму присоединенияотщепления. Образовавшиеся в ходе этого процесса сопряжённые нитроны 36 и 37 присоединяют второй эквивалент реактива Гриньяра по нитронной группе с образованием эндоциклическая иминная группа при затрагивается. имидазолинов, ЭТОМ не Вышеупомянутые имидазолины также являются важными предшественниками нитроксильных радикалов. Так, при обработке 5-фенил-4-метокси-2,2-диметил-2Н-34 5-фенил-2-метокси-4,4-диметил-4Н-имидазол-3-оксида имидазол-3-оксида И 35 избытком метилмагниййодида получается один и тот же имидазолин – 2,2,5,5-тетраметил-4-фенил-2,5-дигидроимидазол-1-ол **38** (схема 10) [33].



Схема 10

В случае циклических α-алкоксинитронов – оксазолидин-*N*-оксидов и оксазин-*N*оксидов реакция может проходить и без последующего отщепления. Так, обработка 2амил-5,5-диметилизоксазолидин-*N*-оксида **40** реактивами Гриньяра с последующим окислением приводит к стерически затруднённым нитроксильным радикалам изоксазолидинового ряда **41**, однако при взаимодействии этого же нитрона с *н*гексиниллитием получается открытый β-гидроксинитрон **42**, а при использовании аллилмагнийбромида образующийся β-гидроксинитрон **43** способен присоединять второй эквивалент металлоорганического соединения с образованием гидроксиламина, легко окисляющегося в ациклический нитроксильный радикал **44** [33] (схема 11).

Производные тетрагидрооксазин-*N*-оксида **45** способны присоединять один или два эквивалента литийалкила с образованием циклического (**46**) или ациклического (**47**) нитроксила, соответственно. Производные гидроксиламина при этом выделить не удаётся [**33**] (схема **11**).



Схема 11

1.2.2.2. ЗАМЕЩЕНИЕ ТИОАЛКИЛЬНЫХ ГРУПП В ТИОИМИДАТ-*N*-ОКСИДАХ

Тиоимидат-N-оксиды **48** взаимодействуют с реактивами Гриньяра аналогично экзоциклическим α-алкоксинитронам (схема 12) [34].



Схема 12

1.2.2.3. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ПРОСТРАНСТВЕННО-НЕЗАТРУДНЁННЫХ α-ЦИАНОНИТРОНОВ С РЕАКТИВАМИ ГРИНЬЯРА

Взаимодействие стерически незатруднённых α-цианонитронов **52** с реактивами Гриньяра происходит по нитронной группе, при этом из молекулы цианогидроксиламина **53** в ходе гидролиза отщепляется цианогруппа с образованием нитрона **54**, в связи с чем такие реакции можно рассматривать как нуклеофильное замещение, протекающее по механизму присоединения-отщепления (схема 13) [35]:



Схема 13

1.2.2.4. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ З-ИМИДАЗОЛИН-З-ОКСИД-1-ОКСИЛОВ С МАГНИЙОРГАНИЧЕСКИМИ СОЕДИНЕНИЯМИ

Необычным образом происходит взаимодействие 3-имидазолин-3-оксид-1-оксилов 55а, b с реактивами Гриньяра. Реакция начинается с атаки радикального центра. Последний при этом гибнет с образованием анионов соответствующих гидроксиламинов **57a.b**. В избытке металлоорганического соединения 56a.b И алкоксиаминов образовавшиеся производные подвергаются дальнейшим превращениям: алкоксиамины 57а, в присоединяют эквивалент реактива Гриньяра по нитронной группе с образованием соответствующего 1-алкокси-3-гидроксиимидазолидинов 58а, b, а склонные к кольчатоцепной таутомерии гидроксиламины 56а, в реагируют с реактивом Гриньяра открытой формой с образованием ациклических гидроксиламинооксимов 59а, b – формальных продуктов нуклеофильного замещения при атоме углерода в положении 2 гетероцикла (схема 14) [36].





1.2.2.5. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ 2-ЙОД-5-МЕТОКСИ-3-ОКСО-*3Н*-ИНДОЛ-1-ОКСИДА С ЦИНКОРГАНИЧЕСКИМИ СОЕДИНЕНИЯМИ

Замещённые *орто*-нитро(галогенэтинил)бензолы типа **60** могут подвергаться внутримолекулярному медь-катализируемому кросс-сочетанию с образованием α-йоднитронов **61**, взаимодействие которых с генерируемыми *in situ* цинкорганическими соединениями приводит к замещению атома йода на арильную группу [37] (схема 15)





Выход арилнитронов **62** не зависит от характера заместителя вводимого ароматического кольца. Йоднитроны **61** также реагируют с С-нуклеофилами с замещением галогена, а также претерпевают кросс-сочетание Соногаширы [37].

1.2.3. РЕАКЦИОННАЯ СПОСОБНОСТЬ НИТРОНОВ В РЕАКЦИЯХ НУКЛЕОФИЛЬНОГО ПРИСОЕДИНЕНИЯ МЕТАЛЛООРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

1.2.3.1. СРАВНЕНИЕ РЕАКЦИОННОЙ СПОСОБНОСТИ НИТРОННОЙ И ЦИАНОГРУПП

При наличии в молекуле субстрата функциональной группы, способной реагировать с металлоорганическими соединениями, возможны конкурирующие процессы присоединения по обеим группам, причём соотношение продуктов зависит от относительной скорости нуклеофильного присоединения. В подразделе **1.2.2.3** было показано, что присоединение метилмагниййодида к α-цианонитрону **52** происходит исключительно по нитронной группе. Однако такое направление реакции обусловлено влиянием электроноакцепторной цианогруппы, повышающей электрофильность нитронного атома углерода. Если атака по нитронному атому углерода затруднена из-за стерических факторов или если цианогруппа находится в боковой цепи или не сопряжена с нитронной, то реакция идёт исключительно по нитрильной группе (схема 16) [35].



Схема 16

При взаимодействии ациклического цианонитрона **66** с реактивами Гриньяра в ходе последующего окисления реакционных масс не удалось получить ни нитроксильные радикалы с атомом водорода у α -углеродного атома **67** – продукты присоединения по нитронной группе, ни ациклические оксонитроны **68** – продукты присоединения по цианогруппе. Присоединение реактива Гриньяра происходит по цианогруппе, а затем происходит нуклеофильное присоединение иминного атома азота по нитронной группе с замыканием имидазолинового цикла с образованием гетероциклических гидроксиламинов **69а-с** (схема 17) [38].



Схема 17

1.2.3.2. СРАВНЕНИЕ РЕАКЦИОННОЙ СПОСОБНОСТИ КЕТОННОЙ И НИТРОННОЙ ГРУПП

Интересно отметить, что взаимодействие оксонитронов с реактивами Гриньяра протекает как по карбонильной группе, так и по нитронной в зависимости от строения. В ходе взаимодействия 2-фенил-3-оксо-3*H*-индол-1-оксида **70** с литий- и магнийорганическими соединениями преимущественно происходит присоединение по карбонильной группе, причём полученный продукт **71** не присоединяет второй эквивалент металлоорганического соединения по нитронной группе. Продукт присоединения по нитронной группе с сохранением карбонильной – пространственно-затруднённый гидроксиламин **72** – образуется в следовых количествах и в ходе обработки реакционной массы окисляется в соответствующий нитроксильный радикал **73** (схема 18) [39].



Схема 18

Аналогичным образом происходит взаимодействие β-оксонитрона **74** с реактивами Гриньяра, присоединение происходит по карбонильной группе с образованием соединений **75** [33] (схема 19).



Схема 19

γ-Оксонитроны **76** являются сильными C-H кислотами и под действием металлоорганического соединения происходит их депротонирование с образованием енолята **77**. Второй эквивалент реактива Гриньяра присоединяется по нитронной группе, а после гидролиза образуются β-оксогидроксиламины **78**, которые могут быть окислены в нитроксильные радикалы **79** – производные пирролидин-3-она [33] (схема 20).



Схема 20

1.2.3.3. СРАВНЕНИЕ РЕАКЦИОННОЙ СПОСОБНОСТИ НИТРОННОЙ И ИМИННОЙ ГРУПП

Взаимодействие производных 4*H*-имидазол-3-оксида 80 с литийорганическими соединениями приводит к присоединению одного моль реагента преимущественно по нитронному фрагменту с образованием 1-гидрокси-3-имидазолина 81, окисление которого приводит к нитроксильному радикалу 82. Помимо этого, из реакционной массы было выделено небольшое количество иминонитроксильного радикала 83, образующегося в ходе присоединения по иминной группе. Выход радикала 83 зависит от электронного заместителя R. Склонность производных 4Н-имидазол-3-оксида характера К присоединению нуклеофилов в положение 5 гетероцикла известна и связана, повидимому, с последовательным сопряжением иминной и нитронной группы. Такое сопряжение несколько повышает электрофильность иминной группы [33] (схема 21).



Схема 21

Таким образом, можно сделать вывод, что реакциях с в нитронная металлоорганическими соединениями группа является менее электрофильной, чем кето- и цианогруппа, однако более электрофильной, чем иминная группа.

1.2.4. ПОБОЧНЫЕ РЕАКЦИИ

1.2.4.1. МЕТАЛЛИРОВАНИЕ НИТРОНОВ ПО МЕТИЛЬНОЙ (АЛКИЛЬНОЙ) ГРУППЕ В α-ПОЛОЖЕНИИ

Реакция метилнитронов типа **84** с литийорганическими соединениями сопровождается образованием побочных продуктов, т.к. возможно металлирование нитрона по метильной группе с образованием стабилизированного резонансом аниона **85** и последующее его присоединение по нитронной группе соседней молекулы (автоконденсация альдольного типа, схема 22) [19].



Схема 22

Образующийся в ходе автоконденсации гидроксиламинонитрон **86** способен присоединять второй эквивалент литийорганического соединения с образованием бис(гидроксиламина) **87**, который может быть окислен в стабильный нитроксильный бирадикал **88**. Таким образом, для введения заместителей в метилнитроны целесообразнее использовать реактивы Гриньяра, однако металлирование метилнитронов открывает

возможности для различного дизайна этих соединений с сохранением нитронной группы [40].

1.2.4.2. МЕТАЛЛИРОВАНИЕ АЛЬДОНИТРОНОВ

При взаимодействии альдонитронов с сильными основаниями, такими, как LDA и *s*-BuLi, также может происходить переметаллирование с образованием дипольностабилизированных анионов. Показано, что металлируются только *E*-изомеры альдонитронов, поэтому подавляющее большинство реакций с участием металлированных альдонитронов проводилось на циклических альдонитронах, где эта конфигурация закреплена. Если основание может выступать в качестве нуклеофила, присоединение по нитронной группе может конкурировать с металлированием. Возможные пути превращений образующегося аниона показаны на схеме 23:



Схема 23





96

s-BuLi



LDA -70°C

Li,.....0⊖

Ð

97







 R_2

ÓΗ

92

Ò

LDA

-70°C

Ph



F

Использованием избытка или недостатка основания можно провести исчерпывающее металлирование альдонитрона, или присоединение карбаниона по неметаллированной молекуле, соответственно. Металлированные альдонитроны способны взаимодействовать с различными электрофилами. Реакция имеет большой синтетический потенциал и позволяет получать разнообразные производные, в том числе недоступные иными методами (схема 24) [41 – 45].

1.2.4.3. ДЕЗОКСИГЕНИРОВАНИЕ НИТРОНОВ

Реакция нитронов с металлоорганическими соединениями чувствительна к стерическим препятствиям. Это особенно характерно для взаимодействий с реактивами Гриньяра, образующих объёмные комплексы с молекулами растворителя. Так, при взаимодействии кетонитронов с реактивами Гриньяра возможно их дезоксигенирование (схема 25) [45].



Схема 25

В отличие от взаимодействия реактивов Гриньяра с альдонитронами, где происходит дегидратация после присоединения эквивалента металлоорганического соединения, дезоксигенирование протекает без присоединения по нитронной группировке. Можно предложить следующую схему этого превращения (схема 26):



Схема 26

На вклад этого направления реакции влияет не только стерическая доступность нитронного атома углерода, но и строение металлоорганического соединения. При взаимодействии 1,2,2,5,5-пентаметил-4-фенил-3-имидазолин-3-оксида **99** с метилмагниййодидом и последующим окислением диоксидом свинца из реакционной массы было выделено 2 соединения: нитроксильный радикал 1,2,2,4,5,5-гексаметил-4-фенил-имидазолидин-3-оксил **104** и диамагнитный 1,2,2,5,5-пентаметил-4-фенилимидазолин **101**, не окисляющийся диоксидом свинца, однако при окислении его

перекисью водорода в присутствии вольфрамата натрия образуется 4-фенил-2,2,5,5тетраметилимидазолин-3-оксил **105**. Таким образом, наряду с присоединением реактива Гриньяра по нитронной группе с образованием гидроксиламина **100**, происходит дезоксигенирование нитрона. При переходе от метилмагниййодида к фенилмагнийбромиду выход продукта дезоксигенирования **101** снижается от 75 до 8%, тогда как выход продукта присоединения возрастает с 7 до 60 %. При взаимодействии указанного нитрона с литийорганическими соединениями образования продуктов дезоксигенирования не наблюдается (схема 27) [46].



Схема 27

1.3. ПРИСОЕДИНЕНИЕ ФУНКЦИОНАЛИЗИРОВАННЫХ МЕТАЛЛООРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ К НИТРОНАМ И ХИМИЧЕСКИЕ ТРАНСФОРМАЦИИ ВНОВЬ ВВЕДЁННЫХ ЗАМЕСТИТЕЛЕЙ

1.3.1. ПРИСОЕДИНЕНИЕ МЕТАЛЛООРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ, СОДЕРЖАЩИХ ДВОЙНУЮ УГЛЕРОД-УГЛЕРОДНУЮ СВЯЗЬ

1.3.1.1. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ НИТРОНОВ С РЕАКТИВАМИ НОРМАНА

Взаимодействие нитронов с металлоорганическими соединениями широко используется в синтезе биологически активных веществ. В работе [47] описан синтез ингибиторов гликозидазы на основе (*3S*,*4S*,*5R*)-3,4,5-трис(бензилокси)-6-

(бензилоксиметил)-2,3,4,5-тетрагидропиридин-1-оксида **108**. Ключевой стадией синтеза является диастереоселективное взаимодействие вышеуказанного кетонитрона с винилмагнийбромидом. Исходный нитрон был синтезирован из 1,3,4,5-тетра-*O*-бензил-L-сорбопиранозы по схеме 28:



Схема 28

Взаимодействие нитрона **108** с винилмагнийбромидом протекает диастереоселективно, причём авторами [47] подобраны условия для получения обоих диастереомеров (схема 29).



Схема 29

обработка нитрона 108 1.2 эквивалентами винилмагнийбромида с Так. последующим восстановлением цинком в спирто-уксусной среде приводит к смеси аминов **109а** и **109b** с преобладанием (2S)-диастереомера **109а**; при добавлении нитрона 108 к раствору, содержащему эквимолярную смесь 1.2 эквивалента винилмагнийбромида дихлорида последующим прибавлением бо́льшего избытка И цинка с винилмагнийбромида и восстановлением образуется практически единственный (2R)диастереомер 109b. Примечательно, что в указанных превращениях нет взаимодействия реактивов Нормана с галогенсодержащим растворителем. Рассмотрение реакционных конформаций показывает, ЧТО В отсутствии кислоты Льюиса присоединение

металлоорганического соединения контролируется стерически, благоприятным является антифасное положению бензилоксигруппы при атоме углерода C-3 гетероцикла направление атаки нуклеофила с образованием (2S)-диастереомера. Авторы [47] полагают, что в присутствии хлорида цинка нуклеофильное присоединение к пиперидин-N-оксидам подчиняется стереоэлектронному контролю. Так, эффективная координация нитронного атома кислорода с кислотой Льюиса приводит к разрыхлению кратной связи C=N нитрона, что сопровождается пирамидализацей нитронного атома углерода и появлению двух антиперипланарно расположенных несвязывающих орбиталей на атомах азота и углерода нитронной группы. Переходом атома углерода нитронной группы к sp^3 -гибридному типу реализуется креслоподобное переходное состояние, в котором возможна аксиальная атака нуклеофила с образованием (2R)-диастереомера (схема 30):



Схема 30

Наблюдаемая диастереоселективность согласуется с моделями, предложенными ранее в работах [48, 49]. Реакция аминов **109а,b** с аллилбромидом в присутствии поташа и каталитических количеств КІ приводит к образованию N-аллильных диенов **110а,b**, которые подвергались метатезису с использованием катализатора Граббса-II. Впоследствие на основе индолизинов **111а,b** были получены потенциальные ингибиторы гликозидаз **112, 113, 114** (схема 31).



Схема 31

На основе гидроксиламина **32a**, диастереоселективный синтез которого был описан в подразделе **1.2.1.2** [29], был синтезирован ряд функциональных производных (схема 32). Восстановление с последующей защитой аминогруппы бензилхлороформиатом приводит к аллиламину **115**, в котором кратную связь подвергали одноколбовому озонолизу восстановлению альдегидной группы с образованием гидроксиэтильного производного **117**, гидрогенолиз бензиолксигрупп в котором даёт аминосахар **118**. Асимметрическим дигидроксилированием по Шарплессу олефиновой связи в амине **115** с помощью смеси AD-mix α , состоящей из каталитического количества Os^{VIII} в форме K₂OsO₂(OH)₄, вторичного окислителя, регенерирующего катализатор K₃[Fe(CN)₆], и основания K₂CO₃, были получены диастереомерные диолы **116а,b**, гидрогенолизом диола **116а** получали аминосахар **119**.



Схема 32

Взамодействие нитронов с реактивами Нормана используется и в синтезе нитроксильных радикалов. Так, в работе [50] описан синтез нитроксильного радикала **120** пирролидинового ряда, содержащего эпоксидную группу. Другой пример синтеза функциональных производных из винилзамещённого нитроксида **120** описан Хидегом и Лексом [51]. Примечательно, что выход радикала **120** зависит от метода окисления. Авторы [51] не поясняют сравнительно низкие выходы соединений **122** и **123**. Остаётся неясным, является ли низкий выход соединения **122** следствием восстановления радикального центра в реакции со стерически-затруднённым бораном. Непонятен и выбор реакции Аппеля для синтеза бромпроизводного **123** (схема 33).



Схема 33

1.3.1.2. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ НИТРОНОВ С РЕАКТИВАМИ ГРИНЬЯРА АЛЛИЛЬНОГО ТИПА

Хидег и Лекс [51] также описали синтез ряда функционально-замещённых нитроксидов, полученных взаимодействием нитронов 84 и 11 с аллилмагнийбромидом. Аллилзамещённый нитроксид 124 подвергался окислительному расщеплению олефиновой двойной связи с образованием альдегида 125 и карбоновой кислоты 128, на базе которых был синтезирован спин-меченый этанол 122 с выходом меньшим описанного на схеме 33. Гидроборирование-окисление радикала 124 приводит к образованию спирта 126, из которого по реакции Аппеля был получен бромид 127. Ацилирующие спиновые метки - активированные эфиры карбоновой кислоты 128 и пентафторфенола (129) или N-гидроксисукцинимида (130) – были получены с приемлемым выходом. Взаимодействие кислоты 128 с хлорэтилформиатом протекает практически количественно с образованием смешанного ангидрида 131, из которого генерировался ацилазид 132 для получения спинмеченого изоцианата 133 (схема 34).



Схема 34


Аналогичные превращения претерпевал и нитрон 11 (схема 35) [51].

Схема 35

Последовательность "присоединение функционально-замещённых металлоорганических соединений к нитронам – модификация введённого заместителя" становится всё более актуальной в современном органическом синтезе. В 2015 году эффективных авторами [52] описан синтез ингибиторов гликозидазы полигидроксилированных производных нортропанового ряда. Построение нортропановой структуры осуществлялось путём функционализации заместителя, введённого в молекулу нитрона через реакцию Гриньяра. Получение нитрона 139 из D-ксилозы описано в работе [53]. Нитрон 139 обрабатывали аллилмагнийбромидом и гомологичным ему 2метилаллилмагнийхлоридом с образованием соответствующих гидроксиламинов 140а, b практически в виде единственного диастереомера (dr > 95). Окисление соединений **140а.b** диоксидом марганца приводит к образованию смеси региоизомерных алкенилнитронов 141а, в и 142а, в, преобладающим продуктом в обоих случаях является нитрон типа 141. Внутримолекулярное 1,3-диполярное циклоприсоединение нитронов 141а, в происходит регио- и стереоселективно, гидрогенолиз циклоаддуктов 143а, в протекает с образованием аминосахаров 144а, b (схема 36).



Схема 36

Трансформации аллильного фрагмента, введённого посредством взаимодействия реактива Гриньяра с *транс*-3,4-диметил-4-(3-бензиокси)фенил-2,3,4,5тетрагидропиридин-1-оксидом **145**, были успешно использованы в синтезе потенциальных антагонистов опиоидов [54] (схема 37).





Как видно из схемы 37, нитрон 145 обрабатывали аллилмагнийхлоридом с образованием гидроксиламина 146. Авторы [54] сообщают, что образования второго стереоизомера практически не происходит. Восстановление гидроксиламина 146 даёт амин 147, восстановительным аминированием которого с последующим гидрогенолизом получали производные типа 148. Окислительное расщепление терминальной олефиновой связи тетраоксидом осмия в присутствии N-метилморфолин-N-оксида и перйодата натрия приводит к альдегиду 150, следует отметить, что нестойкая к сильным окислительным системам аминогруппа была предварительно защищена. На базе альдегида 150 были получены функциональные производные 152, 156 и 157 с помощью модификации

карбонильной группы реакциями Гриньяра, Виттига и восстановительного аминирования с последующим ацилированием аминогруппы, соответственно.

1.3.1.3. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ НИТРОНОВ С ДРУГИМИ АЛКЕНИЛСОДЕРЖАЩИМИ РЕАКТИВАМИ ГРИНЬЯРА

Синтез С2-симметричного нитроксида на основе пентенилнитронов был описан нашими коллегами [55]. Диастереомерно чистый (3S,4S)-3,4-ди-трет-бутоксипирролин-1оксид 158 обрабаывали пент-4-енилмагнийбромидом с образованием единственного диастереомера гидроксиламина 159. Окисление соединения 159 диоксидом свинца в хлороформе даёт смесь изомерных алкенилнитронов 160 и 161 с преобладанием более замещённого кетонитрона. Внутримолекулярное 1,3-диполярное циклоприсоединение алкенилнитрона 160 происходит регио- и стереоселективно. Окислительное расщепление связи О-N в циклоаддукте 162 даёт альдонитрон 163, взаимодействие которого с пент-4енилмагнийбромидом образованию 159 протекает аналогично соединения стереоселективно и с высоким выходом, причём пространственно-затруднённый гидроксиламин 164, являющийся сильным восстановителем, не выделялся из реакционной смеси, а сразу окислялся кислородом воздуха с образованием спироциклического алкенилнитрона 165. Примечательно, что нитрон 165 удалось синтезировать и другим путём, исходя из альдонитрона 161. Последовательность "введение алкенильного заместителя _ по реакции Гриньяра внутримолекулярное 1,3-диполярное циклоприсоединение – раскрытие изоксазолидинового цикла" привела к аминоспирту 169, имеющему те же абсолютные конфигурации хиральных центров, что и нитрон 165, в который и превратили вещество 169 действием перекиси водорода в присутствии каталитических количеств вольфрамата натрия (схема 38).



Схема 38

Кетонитрон **165** далее превращали в C₂-симметричный нитроксид **172**, содержащий объёмные конформационно жёсткие заместители вблизи радикального центра. На сегодняшний день радикал **172** является одним из самых устойчивых к восстановлению аскорбат-анионом из всех известных нитроксидов [55].

В 1986 году Хидег и Лекс опубликовали синтез нитроксилсодержащих аналогов жирных кислот **175а,b** [56] с помощью окисления олефинсодержащих нитроксидов **174а,b**, полученных взаимодействием пирролин-*N*-оксидов **173а,b** с *н*-гекс-5-енил- и *н*-гепт-6-енилмагнийбромидом (схема 39).

41



Схема 39

1.3.2. ПРИСОЕДИНЕНИЕ МЕТАЛЛООРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ, СОДЕРЖАЩИХ ТРОЙНУЮ УГЛЕРОД-УГЛЕРОДНУЮ СВЯЗЬ

Синтетические трансформации алкинильных заместителей, введённых в молекулы нитронов с последующим образованием нитроксильных радикалов, наиболее широко изучены группой Кальмана Хидега [57 – 60]. По данным [57] нитрон 84 присоединяет эквивалент металлоорганического соединения, полученного из пропаргилбромида и магния В присутствии каталитических количеств дихлорида ртути. Строение образующегося металлорганического агента в [57] не обсуждается, из общих соображений перегруппировки возможно протекание ацетилен-алленовой с образованием алленилмагнийхлорида с последующим обратным превращением в алкин. Гидролиз и окисление дают нитроксид 176, однако параллельно с присоединением реактива Гриньяра происходит межмолекулярное 1,3-диполярное циклоприсоединение с участием вновь образовавшегося алкинильного производного и вещества 84. Оба региоизомерных циклоаддукта 177 и 178 выделялись из реакционной смеси. В этой же работе описано взаимолействие нитрона 84 с различными реактивами Йоцича, полученными переметаллированием соответствующих терминальных алкинов этилмагнийбромидом [61]. При температуре -10°С в тетрагидрофуране происходит присоединение реагентов Йоцича по нитронной группе 2,2,5-триметилпирролин-1-оксида с образованием неустойчивых к окислению пространственно-затруднённых гидроксиламинов 179, окислением которых был получен ряд функционально-замещённых нитроксильных радикалов 181. Следует отметить, что при нагревании 2,2,5-триметил-5-(фенилэтинил)-1гидроксипирролина происходит внутримолекулярное нуклеофильное присоединение по ацетиленовой группе с образованием изоксазолина 180, который также является продуктом межмолекулярной реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения с участием нитрона **84** и фенилацетилена (схема 40).



Описаны [57] химические модификации нитроксида 181. содержащего тетрагидропиран-2-оксипропаргильный заместитель. Кислотно-катализируемый гидролиз ацетальной группы приводит к образованию карбинола 182, гидроксильную группу затем окисляли в альдегидную (соединение 183), либо замещали на бром (соединение 184). Пропаргильное бромпроизводное 184 активно вступает в реакции нуклеофильного замещения с малоновым эфиром и метилтиосульфонатом натрия. Гидролизом с последующим декарбоксилированием диэфира 185 получена спин-меченая карбоновая кислота 186. По реакции пропаргилбромида 184 с метилтиосульфонатом натрия была получена тиол-специфичная спиновая метка 187, в которой ковалентно «пришиваемый» центр связан с нитроксильной группой жёстким линейным ацетиленовым спейсером, что может быть востребовано в исследованиях живых систем с помощью методов ЭПР.

Группой Хидега также была получена аналогичная соединению **187** тиолспецифичная спиновая метка **193**, устойчивая к восстановлению ввиду наличия объёмного спироадамантильного фрагмента в ближайшем окружении радикального центра [59] (схема 41).



Схема 41

Нитроны 189a.b были синтезированы восстановительной циклизацией унитрокарбонильных соединений, полученных присоединением аниона 2-нитроадамантана к акролеину или метилвинилкетону по Михаэлю. Химической модификации подвергали метилнитрон 189b: конденсация с этилглиоксолатом в толуоле при нагревании приводит к образованию сопряжённого непредельного сложного эфира 191, при взаимодействии с этинилмагнийбромидом и дианионом пропаргилового спирта с последующим окислением образуются функционально-замещённые нитроксильные радикалы 190 И 192. соответственно. Превращением гидроксигруппы в бромпроизводное с последующей обработкой метилтиосульфонатом получена метка 193.

Тройную углерод-углеродную связь в НР **182** можно восстановить до (*E*)-двойной с помощью (бис-(2-метокси)этокси)натрийалюмогидрида (SMEAH, Red-Al). В ходе этого превращения нитроксильная группа также подвергается восстановлению в гидроксиламин, для регенерации радикального центра применялось окисление воздухом в присутствии каталитических количеств диоксида свинца. В этой системе возможно

протекание многих побочных процессов (к примеру, окисление аллильной ОН-группы, спиновый захват нитроксидом С-центрированных радикалов и др.), что объясняет невысокий выход спирта **194**. Полученный непредельный спирт **194** модифицировали по аналогии с описанным выше для карбинола **182** [57]. (схема 42).



Синтез ряда метилтиосульфонатных спиновых меток, содержащих мезогенный додекановый заместитель в α-положении нитроксильной группы, описан в работе [60]. Отдельного рассмотрения заслуживает модификация гидроксипропаргильной группы в алифатическую карбоксильную (схема 43).



Схема 43

Региоизомерные нитроксиды **200а,b** претерпевали восстановление по алкинильной группе, затем с помощью MnO_2 окислялись в соответствующие непредельные альдегиды **202а,b**, взаимодействие которых с Ag_2O приводило к ненасыщенным кислотам **203а,b**. Для восстановления олефиновой связи карбоновые кислоты **203а,b** превращали в метиловые эфиры, восстанавливали формиатом аммония в присутствии палладиевого катализатора, регенерировали также восстановившуюся нитроксильную группу и гидролизовали сложноэфирную. Суммарный выход кислот **204а,b** невысок, более того, есть основание считать выбранный авторами путь синтеза неоптимальным. Так, ранее [59] на схемах 40 и 42 показано получение непредельных карбоновых кислот **186** и **198** алкилированием малонового эфира бромпроизводными **184** и **196**, соответственно. Представляется возможным синтезировать аллильные галогенпроизводные спиртов **201а,b** и заместить в них атом галогена на цианогруппу с выходом не меньшим, чем за 2 стадии окисления спиртов **201а,b** до непредельных кислот. Такой подход позволит избежать дополнительной стадии этерификации кислот **203а,b**.

Продолжая исследования в области синтеза и функционализации нитроксильных радикалов, содержащих тройную углерод-углеродную связь, авторы [60] опубликовали синтез улучшенных аналогов известной тиол-специфичного нитроксида InVSL (рис. 3) [62] и других функциональных производных алкинилнитроксидов (схема 44).

SH 0 рис. 3 İnVSL



Схема 44

Конформационно-жёсткие аналоги InVSL **206а-с** были получены двумя путями – непосредственным взаимодействием нитрона **84** с функционально-замещённым реактивом Йоцича и реакцией Фаворского дианиона **205** с ароматическими и гетероароматическими альдегидами с последующим окислением. Гидратацией по Кучерову и последующим галогенированием алкинилнитроксидов **207а,b** были получены спин-меченые α-бром- и αйодкетоны **209а,b** и **210** аналогичного назначения (схема 45).



Схема 45

Восстановлением тройной углерод-углеродной связи в соединении **206a** до (*E*)двойной был синтезирован α,β-ненасыщенный кетон **211**. Модельная реакция между алкинилкетоном **206a** и метиловым эфиром *N*-ацетилцистеина показала возможность эффективного связывания синтезированных нитроксидов с серусодержащими белками (схема 46).



Схема 46

Хидегом и сотр. [58] описан синтез би- и трирадикалов, содержащих жёсткие ацетиленовые спейсеры между нитроксильными фрагментами. Такие молекулы находят широкое применение в биофизических исследованиях, в том числе МРТ-томографии [63, 64]. (схема 47).



Полигидроксилированные производные пирролидина, содержащие гетероароматический заместитель в положении 2, широко используются в комбинаторном синтезе лекарств [65 – 70]. Для построения α-триазольных и α-изоксазольных циклов авторы [71] использовали реакцию 1,3-диполярного циклоприсоединения алкинов к азидами и окисям нитрилов, соответственно. Диполярофильные и дипольные компоненты были получены модификациями фрагментов, вводимых в нитроны путём реакции с металлоорганическими соединениями (схема 48). Обработка нитрона 217 этиниллитием приводит к образованию единственного стереоизомера этинилгидроксиламина 218. Предварительные попытки вовлечения алкина 218 в реакцию Хьюсгена с фенилазидом показали, что процесс сопровождается окислением гидроксиламиногруппы в нитронную под действием Cu^{II}, причём образуются оба региоизомерных нитрона **219a,b** с низким суммарным выходом – 50%. Потеря оптической активности атома углерода, несущего бензилоксиметильную группу при образовании нитрона 219b, низкий выход хирального нитрона 219а, невозможность восстановления гидроксиламиногруппы в амин с сохранением тройной углерод-углеродной связи – все эти факторы вынудили авторов изменить стратегию синтеза целевых 2-триазолпирролидинов [71].



Схема 48

Так, действием (триметилсилил)этиниллития на нитрон **217** был получен гидроксиламин **222**. Триметилсилильная защита исключает восстановление тройной углерод-углеродной связи цинком в присутствии источника протонов, что позволило перейти от гидроксиламина к амину, последующее удаление триметилсилильной группы и постановка Вос-защиты на аминогруппу приводит к алкину **223**, который вводили в реакции с диполями – арилазидом с образованием триазола **225**, а также генерируемой из хлороксима в осно́вной среде окиси нитрила с образованием изоксазола **224**.

Гидрогенолиз бензилоксигрупп и удаление Вос-защиты дают целевые гетероароматически-замещённые пирролидины **226** и **227**, ввиду чувствительности изоксазольного цикла к кислотной среде и действию водорода, соединение **224** обрабатывалось трихлоридом бора (схема 49).



Схема 49

Региоизомерные изоксазолы **231а-d** были получены модификацией двойной углерод-углеродной связи винилпирролидина **221**. Озонолиз олефина **221** приводит к альдегиду **228**, из которого был получен оксим **229**. Электрофильное галогенирование **229** в присутствии основания генерирует окись нитрила **230**, которую вводили в реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения с фенилацетиленом и его замещёнными производными (схема 50) [71].



Схема 50

1.3.3. ПРИСОЕДИНЕНИЕ МЕТАЛЛООРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ, СОДЕРЖАЩИХ ЗАЩИЩЁННУЮ ГИДРОКСИГРУППУ

Среди защитных групп спиртов особо стойкой к действию оснований и нуклеофилов является тетрагидропиранильная защита. Взаимодействие нитрона **11** с окситетрагидропиранилсодержащими реактивами Гриньяра приводит к нитроксидам **232а,b** [72], в которых гидроксильную группу превращали в карбоксильную с увеличением боковой цепи (схема 51).



51

Аналогичные синтетические трансформации на более коротком спейсере и с сохранением его длины описали Кина и сотр. [73] (схема 52).



Схема 52

Окисление диола **137** по Сверну приводит к образованию диальдегида **238**, попытки окисления которого в дикарбоновую кислоту **240** с помощью реактива Толленса или оксида серебра(I) оказались неудачными. Для превращения **238** → **240** был синтезирован диоксим, который без выделения подвергали бекмановскому расщеплению в динитрил **239**, гидролизом которого была получена целевая кислота **240**. Следует отметить, что динитрил **239** был выделен исключительно в виде *транс*-изомера, что свидетельствует об ощутимом преобладании *транс*-изомера в предшественниках **239**. Примечательно, что диол **137** впоследствии был получен из нитрона **11** Хидегом и Лексом [51] окислением-гидроборированием 2,5-диаллил-2,5-диметилпирролин-1-оксила **131** с выходом, бо́льшим описанного в [73].

В упомянутой ранее работе Хидега и Лекса [56] нитроксилсодержащие жирные кислоты были синтезированы взаимодействием нитронов не только с олефинсодержащими, но и с окситетрагидропиранилсодержащими реактивами Гриньяра. Последующие трансформации аналогичны [73], однако, альдегиды **244а-с** подвергали прямому окислению в целевые кислоты **245а-с**. В то время как Кина и сотр. [73] сообщают о невозможности прямого окисления альдегида **238** в карбоновую кислоту **240** (схема 52), Хидег и Лекс [56] не только осуществили этот процесс с приемлемыми выходами, но и показали утилитарное преимущество данного метода над окислением KMnO₄ (схема 53).



Схема 53

1.3.4. КАСКАДНЫЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ НИТРОНОВ С УЧАСТИЕМ МЕТАЛЛООРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

1.3.4.1. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ МЕТАЛЛООРГАНИЧЕСКИХ РЕАГЕНТОВ С ЦИКЛОАДДУКТАМИ НИТРОНОВ И ФЕНИЛВИНИЛСУЛЬФОНА

Интересный подход к модификации нитронов предложен Флорес и сотрудниками [74]. Нитрон **246** вводили в реакцию 1,3-диполярного циклоприсоединения с активным диполярофилом – винилфенилсульфоном. Циклоприсоединение протекает стереоселективно: реализуется исключительно *анти*-расположение ацетонидного и изоксазолидинового циклов, однако образуются оба возможных региоизомера в виде диастереомерной пары каждый. На соотношение изомеров влияет полярность растворителя (схема 54).



b: PhCH₃, HMPA, rt, 24 h, 80%, **247/248/249/250** = 31:19:23:27

Схема 54

Циклоприсоединение в неполярном растворителе преимущественно даёт 4замещённые изоксазолидины 249 и 250, при добавлении ГМФТА преобладает 5замещённый циклоаддукт 247, а эпимеры по атомам С-4 и С-5 изоксазолидинового цикла образуются в неравных количествах. При взаимодействии циклоаддуктов 247 и 248 с магнийорганическими происходит литий-И соединениями металлирование с последующим тандемным элиминированием сульфона И стереоселективным присоединением металлоорганического реагента к образующемуся in situ имину (схема 55)



Схема 55

Авторами [74] проведена серия реакций циклоаддуктов **247** и **248** и металлоорганическими соединениями в следующих условиях: к 0.1М раствору циклоаддукта в ТГФ при -78°С прибавляли 3 эквивалента металлоорганического агента, время реакции 1 час. Данные представлены в таблице 6.

Таблица 6. Взаимодействие циклоаддуктов 247 и 248 с металлоорганическими реаге
--

Циклоаддукт	RM	Выход 251, %
247	<i>n</i> -BuLi	94
248	<i>n</i> -BuLi	94
247	s-BuLi	55
248	s-BuLi	67
247	allylMgBr	90
248	allylMgBr	91
247	2-methylallylMgBr	65
248	2-methylallylMgBr	68
247	PhMgBr	72
248	PhMgBr	70
247	<i>p</i> -FC ₆ H ₄ MgBr	73
248	<i>p</i> -FC ₆ H ₄ MgBr	75
247	2-NaphtylCH ₂ MgBr	78
248	2-NaphtylCH ₂ MgBr	80
247	BnMgCl	70
248	BnMgCl	70
247	PhSO ₂ CH ₂ Li	48
248	PhSO ₂ CH ₂ Li	45
247	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄ CH ₂ MgCl	70
248	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄ CH ₂ MgCl	70

Как видно из таблицы 6, пирролидины 251 образуются с высоким выходом и из незамещённых металлоорганических соединений, так и из содержащих функциональные группы. Увеличение объёма вводимого заместителя несколько снижает выход, однако при переходе от алифатических реактивов Гриньяра к ароматическим снижения выхода не наблюдается. Конфигурация фенилсульфонной группы практически не влияет на выход конечных продуктов, что подтверждает предложенный авторами механизм превращения. Исключение составляет реакция с *втор*-бутиллитием, однако авторы оставляют этот факт без комментариев. Мы попытались объяснить этот факт следующим образом: при реакции циклоаддуктов 247 и 248 и стерически затруднённого основания (втор-бутиллитий) стадия депротонирования протекает медленно, а возможная координация катиона лития с одним из атомов кислорода ацетонидной группы позволяет увеличить скорость депротонирования. В случае синфасного расположения ацетонидного цикла и фенилсульфоновой группы в циклоаддукте 247 такого выигрыша не достигается по стерическим причинам.

Циклоаддукты **249** и **250** также реагируют с металлоорганическими соединениями. Предполагаемый механизм этого превращения приведён на схеме 56. В данном случае вместо элиминирования происходит образование винилсульфона, который стереоселективно присоединяет эквивалент магний- или литийорганического соединения.



Схема 56

Данные реакционной серии представлены в таблице 7. Условия: 0.1М раствор циклоаддукта в ТГФ, 3 эквивалента RM, 1 час, 0°С (если не указано иное) [74].

Циклоаддукт	RM	Выход 254 , %
249	n-BuLi	55
250	<i>n</i> -BuLi	58
249	<i>n</i> -BuLi (-78°C)	42
250	<i>n</i> -BuLi (-78°C)	40
249	MeLi	60
249	MeMgBr	78
250	MeMgBr	74
249	s-BuLi	35
250	s-BuLi	35
249	2-methylallylMgBr	55
250	2-methylallylMgBr	55
249	PhMgBr	50
250	PhMgBr	52
249	<i>p</i> -FC ₆ H ₄ MgBr	48
250	<i>p</i> -FC ₆ H ₄ MgBr	50
249	BnMgCl	45
250	BnMgCl	42
249	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄ CH ₂ MgCl	42
250	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄ CH ₂ MgCl	40
250	LiC≡CCH ₂ OTHP	40

Таблица 7. Взаимодействие циклоаддуктов 249 и 250 с металлоорганическими реагентами

Предварительные попытки вовлечения циклоаддуктов **249** и **250** в реакцию с *н*бутиллитием при -78°C привели к образованию гидроксиламина **254** с невысоким выходом. Предполагается, что образование аниона винилсульфона **253** протекает обратимо, имеет место рециклизация в анион **252**. Повышение температуры несколько увеличивает выход целевого продукта **254**, поэтому оставшиеся реакции проводились при 0°C. Из таблицы 7 видно, что выходы в случае использования не содержащих функциональных групп реактивов Гриньяра выше по сравнению с литийорганическими соединениями. По-видимому, это связано с мягкостью электрофильного центра винилсульфона; реактив Гриньяра, как известно, нуклеофил более мягкий, чем литийорганическое соединение. Использование пространственно-затруднённых оснований снижает выход как и в случае с циклоаддуктами 247 и 248. Арил-, аллил- и бензилмагнийгалогениды в вступают, реакцию варьирование заместителей В ароматическом кольце не оказывает влияния на выход. Более того, в реакцию с 250 вступает и функционально-замещённый ацетиленид лития. циклоаддуктом Стереохимия реакции объясняется более выгодным анти-расположением ацетонидного цикла и сульфоновой группы.

Полученные гидроксиламины **254** могут быть легко окислены в соответствующие нитроны, что было продемонстрировано на примере соединения **254e** (R = Ph) (схема 57) В последнее время увеличивается интерес к соединениям, содержащим одновременно нитронную и сульфоновую группу [75 – 77].



Схема 57

1.3.4.2.ВОССТАНОВИТЕЛЬНОЕСОЧЕТАНИЕНИТРОНОВИКАРБОНИЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ ПОД ДЕЙСТВИЕМ ДИЙОДИДА САМАРИЯ

В обсуждённой ранее работе [52] описано взаимодействие нитрона **139** с 3,3диметоксипропилмагнийбромидом с последующим окислением, удалением ацетальной защиты, восстановительной циклизацией в присутствии йодида самария(II) и финальным гидрогенолизом (схема 58).



Схема 58

Механизм взаимодействия нитронов и карбонильных соединений в присутствии йодида самария(II) доподлинно не установлен, однако подобные превращения многократно описаны в литературе [78 – 80]. Авторы работы [80] полагают, что реакция протекает через окисление нитроном двухвалентного самария до трёхвалентного с образованием радикала **263**, в котором кислородный атом связан с самариевым. Последний эффективно координирует атом кислорода карбонильной группы альдегида или кетона, сближая реагенты в пространстве и открывая возможность для радикального присоединения по кратной связи C=O с образованием алкоксидного радикала **265**, взаимодействие которого со вторым эквивалентном дийиодида самария приводит к образованию циклической соли **266**, гидролиз последней даёт целевой продукт **267** (схема 59).



59

Схема 59

Как видно из предложенной схемы, в межмолекулярном варианте реакция не обладает стереоселективностью, что подтверждают исследования стереохимического состава продуктов реакционной серии. Показано [80], что при использовании бо́льшего избытка йодида самария(II) и увеличении времени реакции происходит восстановление гидроксиламиногруппы в аминогруппу. Также авторами утверждается, что в описанном превращении альдегиды активнее кетонов. Так, при взаимодействии нитронов **268** и **269** с 6-оксогептаналем вне зависимости от времени протекания реакции были выделены кетогидроксиламиноспирты **270** и **271** - продукты восстановительного сочетания исключительно по альдегидной группе (схема 60). Возможно, в данном случае региоселективность объясняется бо́льшей стерической доступностью альдегидной группы по сравнению с кетонной.



Схема 60

1.4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Реакции нитронов с металлорганическими соединениями имеют большой синтетический потенциал. Для введения в молекулу нитрона функциональных групп чаще других используются магнийорганические соединения. Наиболее гладко этот процесс протекает в случае аллил- и алкенилмагнийгалогенидов, а также содержащих защищённую гидроксигруппу реактивов Гриньяра, чуть хуже в случае использования реактивов Нормана и Йоцича. С повышением липофильности как нитронов, так и металлоорганических соединений выход целевого продукта снижается. Имеющие заместители в β-положении нитроны, объёмные как правило, присоединяют реагенты стереоселективно. Варьировать стереохимический металлоорганические результат реакции позволяет использование кислот Льюиса. С помощью модификаций введённых кратных углерод-углеродных связей возможно построение галоген- и кислородсодержащих функциональных групп, которые, в свою очередь, могут претерпевать типичные для своего класса трансформации. Многие из вышеупомянутых синтетических методов и подходов специально подобраны для дизайна нитроксильных радикалов, т.к. либо не затрагивают радикальный центр, либо позволяют его легко регенерировать, что позволяет управлять такими параметрами НР, как геометрия молекулы, её липофильность или гидрофильность, подвижность нитроксилсодержащего фрагмента относительно изучаемой макромолекулы, количество ковалентных или иных связей, наконец, устойчивость нитроксильной группы в том или ином диапазоне pH, к действию окислителей или восстановителей, УФ-облучению и т.д. Таким образом, на сегодняшний день нитроны являются важными полупродуктами синтеза многих органических соединений, в том числе НР.

ГЛАВА 2. СИНТЕЗ НИТРОКСИЛЬНЫХ РАДИКАЛОВ РЯДА ИМИДАЗОЛИНА ЧЕРЕЗ ВНУТРИМОЛЕКУЛЯРНОЕ 1,3-ДИПОЛЯРНОЕ ЦИКЛОПРИСОЕДИНЕНИЕ В ПРОИЗВОДНЫХ 4*H*-ИМИДАЗОЛ-3-ОКСИДА

Здесь необходимо подробно осветить некоторые аспекты проблематики методологии синтеза pH-чувствительных спиновых зондов и меток. Так, для мониторинга изменений pH в тканях живых организмов (*in vivo* и *ex vivo*) требуется высокая чувствительность спектров ЭПР к изменениям pH в области 6 – 7.5. При физиологических и патологических процессах в организме наблюдаются изменения pH в межклеточном пространстве, что делает измерения внутриклеточной кислотности по сути бесполезными для диагностики. Таким образом, спиновый зонд должен гидрофильным. Кроме того, спиновый зонд должен быть достаточно устойчивым в биологических образцах, чтобы позволять мониторинг изменений pH. Особая задача - синтез спиновых меток, способных ковалентно связываться с биомолекулами или с поверхностями исследуемых образцов.

В литературе отмечается несколько факторов, влияющих на pK 4-амино-2,5дигидроимидазол-1-оксилов. Анализ литературных данных показывает, что наиболее высокие pK демонстрируют радикалы, имеющие только алкильные заместители в окружении нитроксильной группы и при экзоциклическом атоме азота. При этом было показано, что pK 4-амино-2,5-дигидроимидазол-1-оксилов, дважды замещённых по экзоциклическому атому азота, заметно выше, чем у монозамещённых по этому атому производных [9]. Наиболее рациональный способ синтеза таких соединений основан на присоединении реактивов Гриньяра к 5-(*N*,*N*-диалкиламино)-4*H*-имидазол-3-оксидам [9, 81]. Также отметим, что замена диметиламиногруппы на пирролидиновый фрагмент зачастую повышает pK соответствующего спинового зонда (рис. 4).





В работе [10] авторы указывают на эффект карбоксильной группы, якобы, повышающей pK спиновых зондов. Однако, значение pK не имеющего карбоксильной группы HP 273 составляет 6.1 [82], что больше, чем у HP 274. Таким образом, увеличение pK HP 274 по сравнению с HP 272 может быть результатом введения второго заместителя к экзоциклическому атому азота, и вопрос о влиянии карбоксильной группы остаётся дискуссионным.

Замена метильных заместителей в положениях 2 и 5 имидазолинового гетероцикла более объёмными этильными помимо увеличения pK приводит к повышению устойчивости целевых HP к восстановлению [9]. Однако, повышение липофильности спиновых зондов облегчает их проникновение внутрь клеток, поэтому, несмотря на более низкую скорость восстановления модельными системами (аскорбат-анионом), биогенные антиоксиданты и ферментативные системы, локализованные во внутриклеточном пространстве, не позволяют добиться пригодного для проведения ЭПР-экспериментов времени жизни HP. Кроме того, и выход HP **280** и **281** при взаимодействии реактива Гриньяра с соответствующими 4*H*-имидазол-3-оксидами невысок. Проблема синтеза устойчивых к восстановлению гидрофильных спиновых зондов, имеющих высокие pK (6.5 – 7) до недавнего времени оставалась нерешённой. Попытка найти простое решение этой проблемы составляет предмет данной диссертации. В качестве метода её решения выбран путь, включающий алкилирование или ацилирование гидрофильных молекул спиновыми метками.

Осуществить ковалентное связывание рН-чувствительных НР с биомолекулами и с поверхностями пытались разные исследователи [6, 13, 83]. Так, в работе [84] описан синтез спиновых меток ряда 2,5-дигидроимидазол-1-оксила посредством 1,3-диполярного циклоприсоединения альдонитроннитроксида 282 И функционально-замещённых последующим нуклеофил-инициируемым декарбоксилированием изоцианатов с циклоаддуктов (схема 61). Показано [84], что при введении бромпроизводного 284 в нуклеофилами реакцию с вне зависимости от ИХ основности происходит внутримолекулярное алкилирование эндоциклического атома азота амидиновой группировки. Введение функциональных групп возможно путём алкилирования циклоаддуктом 283, однако, протекающий в жёстких условиях гидролиздекарбоксилирование, по-видимому, приведёт к гибели целевой спин-меченой молекулы.



Схема 61

Попытки синтеза ацилирующих спиновых меток **289** и **291** также не увенчались успехом: наблюдалось внутримолекулярное ацилирование экзоциклического атома азота амидиновой группировки. В литературе описаны спиновые зонды, полученные путём алкилирования гидрофильных пептидов, аминокислот и фосфолипидов спиновыми метками **293-295**, (рис. 5) [11, 12, 85].





Значения pK полученных зондов оказались недостаточно высокими для биофизических измерений. Таким образом, на сегодняшний день способные селективно алкилировать и ацилировать биомолекулы спиновые метки и гидрофильные спиновые зонды, обладающие повышенной устойчивостью к восстановлению и максимальной чувствительностью к изменению pH в области 6.5 – 7 остаются недоступными.

1,3-диполярного Внутримолекулярная реакция циклоприсоединения В алкенилнитронах широко используется для построения сложных гетероциклических систем, в том числе разнообразных биологически активных соединений [86 – 88]. Циклизация 4Н-имидазол-3-оксида, содержащего алкенильный фрагмент в боковой цепи, была первым примером использования внутримолекулярного 1,3-диполярного циклоприсоединения в синтезе нитроксильного радикала со спироциклическим фрагментом у α -атома углерода нитроксильной группы [89]. Недавно было показано, что эта реакция позволяет получать НР пирролидинового ряда с весьма затруднённой стерически нитроксильной группой [55]. Поскольку, согласно литературным данным, выход стерически затруднённых 4-амино-2,5-дигидроимидазол-1-оксилов при синтезе присоединение Гриньяра [81], через реактивов невелик использование внутримолекулярной реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения для синтеза подобных производных представлялось перспективным направлением.

Принципиальная возможность синтеза нитроксильных радикалов со спироциклическим фрагментом через внутримолекулярную реакцию 1,3-диполярного

циклоприсоединения в 2-пент-4-енил-4*H*-имидазол-3-оксидах была выяснена нами на примере синтеза соединения **296** (схема 62). Ранее такие соединения описаны не были.



Схема 62

4*H*-имидазол-3-оксид **301** был синтезирован по литературным методикам [90, 91]. Гидроксиламинокетон **303** конденсировали с формальдегидом и аммиаком в метаноле. При этом получался имидазолин **302**, окисление которого диоксидом свинца гладко приводило к образованию нитрона **301** (схема 63).



Схема 63

При взаимодействии альдонитрона **301** с пент-4-енилмагнийбромидом с последующим гидролизом и окислением образуется алкенилнитрон **299** (схема 64).



Схема 64

Спектральные характеристики полученного соединения 299 близки к характеристикам ранее описанных производных этого ряда. В отличие от соединения 301, в спектрах ЯМР алкенилнитрона 299 отсутствуют сигналы альдонитронной группы, положение сигнала атома углерода нитронной группы в спектре ЯМР ¹³С (151.31 м.д.) соответствует кетонитронам. В спектре ПМР имеются также сигналы 4-пентенильного фрагмента: при 4.97 м.д. отчётливо виден дублет дублетов с интенсивностью 2Н и константами ССВ Ј_{цис} = 8.5 Гц, Ј_{транс} = 16 Гц, отвечающий атомам водорода метиленовой группы при sp²-гибридном атоме углерода, сигнал атома водорода при метиновом углеродном атоме, образующем кратную связь, представляет собой триплет дублета дублетов с константами ССВ равными 6.7, 10.3 и 17 Гц.

Предварительные попытки вовлечь небольшие количества алкенилнитрона **299** в реакцию 1,3-диполярного циклоприсоединения показали, что наиболее быстро и гладко процесс протекает при нагревании до ~100°С в толуоле в атмосфере аргона. Топология реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения такова, что взаимодействие диполя и диполярофила может приводить к образованию региоизомерных циклоаддуктов (*экзо*[5+5+5] и *экзо*[5+5+6] переходные состояния). В нашем случае алкенильный фрагмент не является конформационно жёстким, что делает возможным расположение диполярофила с обеих сторон энантиофасной плоскости диполя, поэтому каждый из региоизомерных циклоаддуктов **298** может существовать в виде стереоизомеров – энантиомеров. В ходе циклизации в молекуле циклоаддукта возникает 2 хиральных центра, однако их конфигурации являются взаимно зависимыми ввиду синхронности процесса (схема 65).



Схема 65

Из литературных данных [92] известно, что внутримолекулярное 1,3-диполярное циклоприсоединение с участием циклических нитронов и алкенильных фрагментов из 5 атомов углерода не может протекать через эндо- и экзо[5+5+6] переходное состояние ввиду невозможности их геометрии, предложенной из соображений о классических длинах связей и валентных углах. В нашем случае образования региоизомеров также не наблюдалось. Поскольку имидазольный цикл алкенилнитрона 299 является плоскосимметричным, экзо[5+5+5]-*Re* и экзо[5+5+5]-*Si* переходные состояния имеют примерно одинаковую энергию, и циклоаддукт 298 представляет собой рацемическую смесь энантиомеров 298а и 298b. Строение циклоаддукта было установлено на основании данных спектров ЯМР. Так, в ПМР-спектре присутствуют сигналы, типичные по форме и положению для подобных циклоаддуктов – два триплета при 3.40 и 4.05 м.д. с интенсивностью 1H, отвечающие метиленовым атомам водорода CH₂-O фрагмента, и мультиплет с интенсивностью 1Н, соответствующий метиновому атому водорода в положении 6 циклоаддукта, также проявляющийся в сравнительно слабом поле при 3.08 м.д.. Для однозначного отнесения сигналов в спектре ЯМР ¹³С был записан двумерный

68

спектр ЯМР ¹H – ¹³С корреляции на константах ближнего взаимодействия. Вид спектра приводится в приложении.

Для раскрытия изоксазолидинового цикла по связи азот-кислород были опробованы многие восстановительные системы [93], однако единственной подходящей оказалась система Ti(Oi-Pr)₄ – EtMgBr. Известно, что данная система селективно разрушает связь N-O в изоксазольных и изоксазолиновых гетероциклах [94]. В ЛАС НИОХ продемонстрирована этой впервые возможность системы раскрывать изоксазолидины [89]. Реакция носит общий характер и протекает с высокой "внутримолекулярное селективностью. Таким образом, последовательность 1.3диполярное циклоприсоединение – раскрытие изоксазолидинового цикла" является перспективным синтетическим методом построения спироциклических нитроксильных радикалов, содержащих функциональную гидроксигруппу, модификацией которой может быть получен ряд перспективных спиновых меток, содержащих конформационно жёсткий спироциклический фрагмент в ближайшем окружении нитроксильной группы.

Однако при взаимодействии вышеуказанной системы с циклоаддуктом **298** с последующим гидролизом в реакционной массе наблюдали образование аминоспирта **297** и, по-видимому, координационного или иного аддукта **297** с TiO_2 . В ходе колоночной хроматографии аддукт разрушается с образованием индивидуального аминоспирта **297** (схема 66).



Схема 66

Строение аминоспирта **297** было подтверждено данными спектров ЯМР. Ввиду возможности свободного вращения вдоль связи С-О, сигналы диастереотопных атомов водорода С \mathbf{H}_2 -ОН фрагмента выходят единым мультиплетом при 3.55 – 3.75 м.д., тогда как в ПМР-спектре циклоаддукта **298** они представляли собой два триплета при 3.40 и 4.05 м.д. Сигнал метинового атома водорода в положении 6 находится в интервале 1.70 – 2.14 м.д., точное положение и мультиплетность определить затруднительно вследствие наложения на сигналы метиленовых групп циклопентанового фрагмента.

Известно несколько методов окисления не содержащих атомов водорода в α положении аминогруппы циклических вторичных аминов в стабильные нитроксильные радикалы, но наиболее подходящими для аналогичных нашему соединений являются взаимодействие аминов с *m*-CPBA [89] и окисление H₂O₂ в присутствии Na₂WO₄. Окисление с участием вольфрамата, как правило, протекает с высоким выходом, поэтому мы решили применить этот метод для получения целевого нитроксильного радикала **296**. Длительное выдерживание метанольного раствора аминоспирта **297** с перекисью водорода в присутствии вольфрамата натрия и трилона Б приводит к образованию радикала **296** (схема 67). Окисление с использованием *m*-CPBA также приводит к целевому радикалу **296** за более короткое время, однако выход в этом случае несколько ниже.



Схема 67

Синтезированный радикал **296** представляет интерес в качестве регулятора живой радикальной полимеризации, поэтому на его основе был синтезирован алкоксиамин **304**. Синтез этого соединения проводили по классической методике, описанной Матьяшевским и др. (схема 68) [95].



Схема 68

Механизм вышеуказанного превращения обсуждался в литературе [95]. В этих условиях под воздействием активных форм меди(I) бромпроизводное превращается в соответствующий сравнительно устойчивый *трет*-алкильный радикал, который, в свою очередь, захватывается нитроксильным радикалом с образованием алкоксиамина. В спектре ПМР вещества **304** присутствуют синглет с интенсивностью 9H, свидетельствующий о наличии *трет*-бутильного фрагмента, а также 4 синглета с интенсивностью 3H – сигналы метильных групп. Спектр ЯМР ¹³С содержит сигнал атома углерода сложноэфирной группы при 172.16 м.д. Вещества **296** и **304** являются частью реакционной серии из спироциклических нитроксильных радикалов с фенильным заместителем в положении 3 спироцикла и алкоксиаминов на их основе. Синтетические особенности данной реакционной серии и применение полученных алкоксиаминов в качестве медиаторов «живой» радикальной полимеризации опубликованы в работе [96].

Развивая возможности использования внутримолекулярного 1,3-диполярного циклоприсоединения как подхода к синтезу пространственно-затруднённых рНчувствительных нитроксильных радикалов, мы предприняли попытку синтеза спинового зонда **305**, который, по-видимому, должен обладать высоким рК подобно ранее синтезированным 4-диалкиламино-2,2,5,5-тетраалкил-2,5-дигидроимидазол-1-оксилам [81] (схема 69):



Схема 69

В работе использовали гидрохлорид 3-гидроксиламино-3-этилпентанона-2 **311**, который синтезировали по литературной методике согласно схеме 70 [9].



Схема 70

Гидроксиламинокетон **311** конденсировали с формальдегидом и аммиаком по аналогии с методикой, ранее разработанной для 1-гидрокси-4,5,5-триметил-2,5дигидроимидазола [97]. Предполагаемый механизм конденсации в общем виде показан на схеме 71. Альдегид **317** взаимодействует с аммиаком с образованием имина **318**; гидроксиламинокетон **319** при взаимодействии с аммиаком также обратимо превращается в гидроксиламиноимин **320**, в котором неподелённая электронная пара sp³-гибридного атома азота атакует углеродный атом иминогруппы в соединении **318**. В продукте нуклеофильного присоединения **321** происходит внутримолекулярная атака аминогруппой по атому углерода иминогруппы, что приводит к замыканию пятичленного цикла **322**, который при отщеплении аммиака превращается в имидазолин **323**.



Схема 71

72
Из реакционной массы было выделено два соединения. Выходы основного продукта, бесцветного масла, близок к количественному (95%). ИК-спектр вещества содержит характерную полосу валентных колебаний связи C=N имидазолинового цикла при 1651 см⁻¹ и широкую полосу при 3207 см⁻¹, соответствующую валентным колебаниям водородно-связанной гидроксильной группы. Спектры ЯМР этого соединения указывают на то, что оно имеет строение 1-гидрокси-4-метил-5,5-диэтил-2,5-дигидроимидазола 310. Так, в спектре ЯМР ¹Н этого соединения имеются сигналы двух этильных групп, причём атомы водорода метиленового фрагмента этильных групп неэквивалентны (диастереотопны) ввиду затруднённости свободного вращения вдоль связей CH₃-CH₂ и образуют АВ-систему с хим. сдвигами 1.49, 1.70, ЈАВ = 14.4 ГЦ с дополнительным расщеплением на водородных атомах CH₃ группы, которые, напротив, эквивалентны и выходят в спектре одним триплетом при 0.82 м.д. с константой ССВ J_к= 7.4 Гц. Сигнал метильной группы в положении 4 образует триплет при 1.89 с константой ССВ 1.8 Гц на атомах водорода метиленового фрагмента в положении 2 гетероцикла, последние в свою очередь выходят квартетом при 4.72 м.д. [97]. Строение соединения 310 подтверждено данными элементного анализа.

Из литературных данных известно, что гидроксиламинокетоны **319** могут взаимодействовать с аммиаком и без участия альдегидов [97]. Так, в отсутствии необходимого количества альдегида, либо параллельно с образованием имидазолина **323** возможна автоконденсация иминогидроксиламина **320** с образованием 2,5дигидропиразин-1,4-диоксидов **325** (схема 72). Наиболее склонен к образованию продукта **325** гидроксиламинокетон, в котором R' = R''' = Me.



Схема 72

Предполагалось, что побочный продукт, представляющий собой бесцветное кристаллическое соединение, является 3,6-диметил-2,2,5,5-тетраэтил-2,5-дигидропиразин-1,4-диоксидом **325a** (рис. 6). Однако, на основании данных спектроскопии ЯМР ¹Н и ИК, ему приписано строение уротропина, образование которого также возможно в ходе конденсации. Спектр ПМР представляет собой синглет при 4.8 м.д., ИК-спектр совпадает с литературным.



тетраэтил-

2,5-дигидропиразин-1,4-диоксид

Полученный имидазолин **310** обрабатывали изопропилнитритом в присутствии триэтиламина. По аналогии с литературными данными [97], такая обработка должна была

привести к образованию 5-гидроксиминометил-4,4-диэтил-4*H*-имидазол-3-оксида **332** в результате окисления в 4*H*-имидазол-3-оксид **328** и последующего нитрозирования его по метильной группе в положении 5. Механизм окисления имидазолина **310** и нитрозирования соответствующего 4*H*-имидазола **328** показан на схеме 73.



Схема 73

При действии на имидазолин **310** изопропилнитрита, по-видимому, происходит частичное депротонирование с последующим переносом электрона с аниона **326** на изопропилнитрит, который разрушается с выделением NO. При этом образуется нитроксильный радикал **327** который, будучи нестабильным ввиду наличия атомов водорода в α-положении нитроксильной группы, диспропорционирует на исходный имидазолин **310** и 4*H*-имидазол-3-оксид **328**. Последний в присутствии основания

обратимо депротонируется с образованием стабилизированного резонансом аниона 329, который нуклеофильно присоединяется по двойной связи N=O изопропилнитрита с отщеплением изопропилат-аниона и образованием последующим неустойчивого вторичного нитрозосоединения 331, которое быстро изомеризуется в альдоксим 332. Проведённая ранее оптимизация аналогичной последовательности реакций для 2алкильных производных 4*H*-имидазол-3-оксида [9, 97] показала, что оптимальные выходы получаются при использовании небольших количеств основания. Вопреки ожиданиям, в ходе реакции в присутствии 0.2 эквивалента триэтиламина с высоким выходом было получено соединение, спектральные характеристики которого не соответствовали ожидаемым. Так, в ИК-спектре полученного соединения имеется сильная полоса при 1736 см⁻¹, очевидно, соответствующая валентным колебаниям карбонильной группы. Максимум поглощения в УФ-спектре наблюдался при 249 нм, тогда как 5гидроксиминометил-4*Н*-имидазол-3-оксиды, как правило, имеют длинноволновые максимумы при ~350 нм [97]. В спектре ЯМР ¹Н помимо сигналов этильных групп имелся только один синглет интенсивностью 1Н при 7.90 м.д.. В спектре ЯМР ¹³С имелся только один сигнал четвертичного атома углерода при 77.43 м.д. и три сигнала sp²-гибридных атомов углерода – при 143.83, 162.83 и 184.69 м.д.. Первый из них (нечётный; здесь и далее приводится описание спектров ЯМР ¹³С, записанных в режиме J-модуляции спинового эха. Для упрощения «нечётными» обозначаются атомы углерода, имеющие

одну или три связи С-Н, «чётными» обозначаются атомы углерода, имеющие две или ни одной связи С-Н), очевидно, соответствует альдоксимному атому углерода, второй – иминному, последний – карбонильному. На основании этих данных полученному соединению приписано строение 1-гидрокси-2-оксо-5,5-диэтил-2,5-дигидро-1*H*-имидазол-4-карбальдоксима **332a** (рис. 7).



рис. 7. 1-гидрокси-2-оксо-5,5-диэтил-2,5-дигидро-1*Н*-имидазол-4-карбальдоксим

дигидро-1*H*-имидазол-4-карбальдоксима **332a** (рис. 7). Предполагаемый механизм образования 1-гидрокси-2-оксо-5,5-диэтил-2,5-дигидро-1*H*-имидазол-4-карбальдоксима **332a** из оксима **332** приведён на схеме 74.



Схема 74

В отсутствии необходимого количества основания анион **333** протонируется с образованием оксима **332**, способного к обратимому нуклеофильному присоединению по альдонитронной группе. Далее происходит окисление образовавшихся продуктов **334** изопропилнитритом, в ходе которого возможно образование 2-гидрокси- (**337**) или 2-изопропилоксинитрона (**336**). Последний при обработке реакционной массы водой превращается в 2-гидроксинитрон **337**, который претерпевает таутомерное превращение в более устойчивую гидроксамовую кислоту **332a**.

Желаемый оксим **332** удалось получить нитрозированием имидазолина **310** в присутствии 1.1 эквивалента основания. Выход продукта составил 87%. Его спектральные характеристики подобны приведённым в работе [97] для аналогичных соединений.

Обработка оксима **332** *пара*-толуолсульфохлоридом в хлороформе приводит к нитрилу **338**. Реакция представляет собой перегруппировку Бекмана второго рода (иначе называемую бекмановским расщеплением), протекающую как синхронный процесс, в ходе которого из альдоксимов получаются нитрилы. Механизм реакции приведён на схеме 75. Данный механизм предполагает *анти*-расположение отщепляемого протона и уходящей тозилоксигруппы (*Z*-конфигурацию оксимной группы), тогда как в ходе нитрозирования наиболее вероятно образование более термодинамически выгодного *E*оксима. Однако известно, что при действии оснований оксимы быстро изомеризуются, а стадия тозилирования является обратимой.



Схема 75

В ИК-спектре нитрила **338** наблюдается полоса поглощения с частотой 2220 см⁻¹, что соответствует валентным колебаниям тройной связи C \equiv N. В спектре ЯМР ¹Н отсутствует слабопольный синглет от альдоксимного фрагмента CH, диастереотопные метиленовые атомы водорода этильных групп образуют AB-систему с дополнительным расщеплением на водородных атомах метильных групп при 1.86 – 2.11 м.д. с константой CCB J_{AB} = 15 Гц, атомы водорода метильных групп эквивалентны и выходят триплетным сигналом с константой CCB J_T = 7.4 Гц. При 8.7 м.д. наблюдается синглет альдоксимного атома водорода. В спектре ЯМР ¹³С отсутствует нечётный сигнал альдоксимного атома углерода с хим. сдвигом 144.41 м.д. Наблюдали только 2 нечётных сигнала: при 6.88 м.д., соответствующий атомам углерода метильных групп, и при 141.13 м.д., соответствующий sp²-гибридному альдонитронному атому углерода. При 111.38 м.д. присутствует сигнал, отвечающий sp-гибридному атому углерода цианогруппы. УФ-спектр полученного нитрила **338** содержит максимум поглощения на длине волны в 358 нм. Данные элементного анализа хорошо согласуются с рассчитанными.

При взаимодействии нитрила **338** с избытком пирролидина в сухом хлороформе происходит замещение цианогруппы на пирролидиновый фрагмент, протекающее по механизму присоединения-отщепления (схема 76). В ходе нуклеофильной атаки неподелённой электронной пары атома азота пирролидина по атому углерода C-5 гетероцикла происходит присоединение по двойной связи C=N. Далее цианогруппа уходит в виде аниона, образуется стабилизированная резонансом протонированная форма амидина **309**, которая депротонируется под действием более сильного основания – пирролидина. Интересно отметить, что амидины типа **309** способны образовывать

кристаллогидраты и кристаллосольваты с пирролидином. Амидин **309** был выделен нами в форме моногидрата.



Схема 76

ИК-спектр полученного вещества 309 содержит характеристические полосы поглощения на частотах 3115, 1604 и 1548 см⁻¹, что соответствует валентным колебаниям альдонитронной связи С-Н и двойных связей С=N иминного и альдонитронного фрагментов гетероцикла, соответственно. Также отсутствует полоса поглощения на частоте 2220 см⁻¹, соответствующая валентным колебаниям тройной связи С≡N. УФспектр амидина 309 содержит два максимума поглощения на длинах волн 211 и 343 нм. В спектре ЯМР ¹Н наблюдаются уширенные мультиплеты при 1.95 и 3.51 м.д. с интенсивностью 2Н, которые можно отнести к атомам водорода метиленовых групп пирролидинового фрагмента, водородные атомы при атомах углерода, связанных с атомом азота, смещены в более слабое поле. В спектре ЯМР ¹³С чётные сигналы атомов углерода в составе пирролидинового фрагмента являются неэквивалентными ввиду вовлечения неподелённой пары атома азота пирролидина в сопряжение с двойными связями имидазольного цикла. Оставшийся фрагмент пирролидинового заместителя также проявляется в виде двух сигналов, что говорит о неэквивалентности СН₂-групп. Уширение сигналов объясняется возможностью медленного вращения вдоль связи атома азота пирролидина и атома углерода С-5 имидазольного цикла.

При обработке амидина **309** пент-4-енилмагнийбромидом и дальнейшем окислении диоксидом свинца наблюдали образование сложной смеси трудноразделимых продуктов, из которой не удалось выделить желаемый 2-(пент-4-енил)-5-пирролидин-1-ил-4,4-диэтил-

4*H*-имидазол-3-оксид **308**. В дальнейшем нами была предпринята попытка синтезировать алкенилнитрон **308** другим методом, описанным на схеме 77.



Схема 77

В синтезе использовали гекс-5-еналь **342**, полученный по аналогии с литературной методикой получения октаналя [98] (схема 78). При низкой температуре в условиях кинетического контроля осуществляли кислотно-основную реакцию муравьиной кислоты **344** с эквивалентом этилмагнийбромида, а к получившемуся формиату **343** прибавляли пент-4-енилмагнийбромид.



Схема 78

При конденсации гидроксиламинокетона **311** с гекс-5-еналем **342** и аммиаком в метаноле была получена смесь двух соединений, которые разделяли колоночной хроматографией. Основным компонентом оказался имидазолин **339**. В его ИК-спектре имеются широкие полосы поглощения при 3387 и 3193 см⁻¹, соответствующие валентным колебаниям водородно-связанной О-Н группы, узкая слабая полоса при 3080 см⁻¹, относящаяся к колебаниям связей С-Н терминальной этиленовой группы, и сильная полоса при 1649 см⁻¹, характерная для суперпозиции колебаний двойных связей С=С и

C=N в имидазолиновом цикле. Отнесения в спектрах ЯМР выполнены на основании аналогий с ранее описанным 2-этильным производным [97] и спектральных данных 5бромпент-1-ена. Спектр ЯМР ¹Н содержит триплет дублета дублетов с интенсивностью 1Н в слабом поле при 5.79 м.д., отвечающий метиновому атому водорода двойной С=С связи, и два мультиплета терминального этиленового фрагмента. Характер расщепления метинового водорода обусловлен взаимодействием с сигнала атома **ДВVМЯ** неэквивалентными водородными атомами метиленовой группы при sp²-гибридном атоме углерода (дублет дублетов с константами ССВ 10.2 Гц на иис- и 17 Гц на транс-атоме водорода), и с двумя эквивалентными водородными атомами при соседнем sp³-гибридном атоме углерода, что даёт триплет с константой ССВ 6.7 Гц. Этильные заместители в четвёртом положении цикла содержат диастереотопные метильные и метиленовые фрагменты ввиду наличия в их ближайшем окружении асимметрического атома углерода во втором положении. Вращение этильных групп стерически затруднено, откуда следует неэквивалентность метиленовых групп. В ПМР спектре также наблюдали два триплета примерно одинаковой интенсивности 3Н при 0.78 и 0.85 м.д. с константой ССВ 7.4 Гц, что соответствует метильным группам, метиленовые фрагменты этильных групп выходят в виде четырёх сигналов. Два из них представляют собой разрешённые мультиплеты с интенсивностью 1Н при 1.34 и 2.00 м.д., ещё два, по-видимому, образуют суперпозицию в интервале 1.45 – 1.75 м.д. В том же интервале наблюдаются сложные мультиплеты метиленовых групп при двух ближайших к циклу sp³-гибридных атомах углерода заместителя во втором положении. Также наблюдали дублет атомов водорода метильной группы в четвёртом положении цикла при 1.87 м.д., возникающий в результате спинспинового взаимодействия с метиновым фрагментом при атоме углерода С-2 гетероцикла. Мультиплет с интенсивностью 2Н при 2.07 м.д. относится, по-видимому, к метиленовым атомам водорода при аллильном атоме углерода в составе пент-4-енильного заместителя. Спектр ЯМР ¹³С имидазолина **339** содержит нечётные сигналы с хим. сдвигами 8.32 и 9.41 м.д., отвечающие неэквивалентным метильным группам в составе этильных заместителей, диастереотопные метиленовые атомы углерода в составе этильных заместителей выходят сигналами при 24.33 и 33.78 м.д. Кроме того, имеются чётный и нечётный слабопольные сигналы sp²-гибридных атомов углерода при 114.15 и 138.66 м.д., соответственно, что показывает наличие терминальной двойной связи C=C. Сигналы sp³-гибридных атомов углерода в составе пент-4-енильного заместителя наблюдаются при 25.67, 29.27 и 34.91 м.д. Эта информация в совокупности с данными элементного анализа является достаточной для приписания полученному веществу структуры 339. Спектры ЯМР побочного продукта позволяют приписать ему строение *N*-оксида *N*-(гекс-5-енилиден)-

1,1-диэтил-3-оксопропиламина **339а** (рис. 8). Так, в спектре ПМР сигнал альдонитронного атома водорода при 6.81 м.д. представляет собой триплет с константой ССВ 5.7 Гц на метиленовых атомах водорода пентенильного заместителя, которые проявляются в виде дублета триплетов при 2.55 м.д.. В спектре ЯМР



рис. 8. *N*-(гекс-5-енилиден)-1,1диэтил-3-оксопропиламин-*N*-оксид

 13 С имеется характерный сигнал атома углерода кетогруппы при 202 м.д.. Сигналы этильных групп в спектре ЯМР 13 С совпадают, а в ПМР метиленовые атомы водорода этильных групп образуют АВ-систему, аналогично описанному выше для соединения **310**. Нитрон **339a** является продуктом конденсации исходного гидроксиламинокетона **311** и гекс-5-еналя **347**. Ранее образование подобных нитронов наблюдали в конденсациях гидроксиламинокетонов с альдегидами, содержащими донорные (гетеро)ароматические заместители, понижающие реакционную способность альдегидной группы [97]. Повидимому, в данном случае липофильный характер исходного альдегида и продуктов его конденсация частично идёт в органической фазе без участия аммиака, остающегося в водной фазе. Соединение **339a** неустойчиво и нам не удалось получить для него удовлетворительных данных элементного анализа. При выдерживании его в насыщенном спиртовом растворе аммиака оно количественно превращается в имидазолин **339**.

Нитрозирование имидазолина **339** изопропилнитритом с небольшим избытком триэтиламина в смеси хлороформ – тетрахлорметан приводит к образованию оксима **340**, который был выделен из реакционной смеси с помощью колоночной хроматографии. Строение оксима **340** доказано на основании спектроскопических данных: в ИК-спектре присутствуют полосы поглощения, соответствующие валентным колебаниям связей N-O и $Et_2C-C=N$ на частотах 1021 и 1556 см⁻¹, соответственно. В спектре ПМР метильные и метиленовые атомы водорода в составе этильных заместителей уже не являются диастереотопными ввиду отсутствия в их ближайшем окружении асимметрических центров и выходят индивидуальными сигналами: триплетом с константой ССВ 7.4 Гц при 0.49 м.д. и мультиплетом при 2.12 м.д., образуя суперпозицию с сигналом метиленовых атомов водорода аллильной группы. В слабом поле наблюдались синглеты при 7.95 и 12.22 м.д., которые можно отнести к метиновому атому водорода при альдоксимном атоме углерода и атому водорода оксимной OH-группы, соответственно. Спектр ЯМР ¹³С также показывает эквивалентность этильных заместителей и отсутствие нечётного сигнала атома углерода метильной группы в пятом положении цикла. Также наблюдается нечётный

сигнал при 143.88 м.д., соответствующий альдоксимному атому углерода. Остальные сигналы ЯМР ¹Н и ¹³С спектров аналогичны приведённым выше для имидазолина **339**.

Обработка полученного оксима 340 пара-толуолсульфохлоридом в присутствии триэтиламина в хлороформе приводит к нитрилу 341, который был выделен 341 хроматографией ИЗ реакционной смеси. ИК-спектр нитрила содержит характеристическую полосу поглощения на частоте 2217 см⁻¹, что соответствует валентным колебаниям тройной связи C≡N в цианогруппе. В спектре ПМР отсутствуют синглеты от атомов водорода при альдоксимном атоме углерода и при оксимной ОНгруппе, а в спектре ЯМР 13 С вместо нечётного сигнала альдоксимного sp²-гибридного атома углерода присутствует чётный сигнал sp-гибридного атома углерода в более слабом поле при 111.5 м.д., соответствующий атому углерода нитрильной группы. Остальные сигналы ЯМР спектров аналогичны приведённым выше для имидазолина 339 и оксима **340**.

При добавлении к нитрилу **341** избытка пирролидина в хлороформе происходит образование двух соединений. Оба этих вещества были выделены нами из реакционной смеси. Основным продуктом реакции является амидин **308**. Спектральные характеристики этого соединения аналогичны приведённым выше для амидина **309**, различия связаны только с наличием пентенильного фрагмента.

Побочный продукт представлял собой бесцветное масло, в спектре ПМР которого

отсутствовали сигналы пирролидина, а при 10.3 м.д. наблюдали уширенный синглет с интенсивностью 1Н. По-видимому, это соединение имеет строение 5-оксо-2-(пент-4-ен-1-ил)-4,4-диэтил-4,5-дигидро-1*H*-имидазол-3оксида **308а** – продукта замещения цианогруппы на воду (рис. 9). Это соединение может существовать в виде трёх о NH N 308а с. 9. 5-оксо-2-(пент-4-ен-1-и

рис. 9. 5-оксо-2-(пент-4-ен-1-ил)-4,4-диэтил-4,5-дигидро-1*Н*-имидазол-3-оксид

таутомерных форм **308а-с**, находящихся в состоянии быстрого равновесия в шкале времени ЯМР. Причиной его образования является, по-видимому, наличие следов воды в хлороформе или пирролидине. Механизм образования побочного продукта показан на схеме 79.



Предварительные попытки вовлечь небольшие количества амидина **308** в реакцию внутримолекулярного 1,3-диполярного циклоприсоединения указали на низкую реакционную способность этого соединения. Согласно литературным данным, реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения к нитронам удобно проводить в условиях микроволнового синтеза. Такой подход увеличивает выходы и уменьшает время проведения реакций [93]. Нагревание раствора амидина **308** в толуоле в микроволновой

печи до 165°С при 6 бар в течение 5 минут не приводит к накоплению циклоаддукта **307**, а при нагревании того же раствора в более жёстких условиях происходит частичное осмоление реакционной массы, и образуется сложная смесь продуктов, из которой с помощью колоночной хроматографии были выделены исходный амидин **308**, а также ещё одно соединение, спектр ПМР которого близок к спектру амидина



рис. 10. 5-пирролидин-1-ил-2-(пент-4-енил)-4,4диэтил-4*Н*-имидазол

308, возможно, продукт дезоксигенирования - 5-пирролидин-1-ил-2-(пент-4-енил)-4,4диэтил-4*H*-имидазола **345** (рис. 10). Тем не менее, в спектрах ПМР реакционных масс имеются сигналы, вероятно, относящиеся к 3,3-диэтил-2-(пирролидин-1-ил)-3,4,5,6,7,8гексагидроциклопента[с]имидазо[1,2-b]изоксазолу **307**: равные по интенсивности триплеты неэквивалентных метильных групп при 0.95 и 1.04 м.д., а также мультиплеты при 3.99, 3.24 и 2.82 м.д., близкие по положению и форме к сигналам атомов водорода CH₂O–фрагмента и метинового атома водорода в циклопентановом цикле в аналогичных трициклических структурах [93]. Возможным объяснением наблюдаемых особенностей этой реакции является обратимость образования циклоаддукта **307**. Примеры обратимости таких циклизаций обнаружены на других объектах [96]. По-видимому, главной причиной низкой реакционной способности соединения **308** является наличие вызывающих стерические препятствия этильных групп в положении 5 гетероцикла. Для проверки этого предположения мы попытались получить аналогичный алкенилнитрон **346**, содержащий метильные группы, эффективный объём которых меньше этильных, что понижает стерические затруднения. В работе использовали гидрохлорид 3-гидроксиламино-3-метилбутанона-2 **352**, который синтезировали по литературной методике согласно схеме 80 [9].



Схема 80

Затем по литературной методике был получен нитрил 355 (схема 81) [97].



Схема 81

Обработка нитрила 355 раствором пирролидина в сухом $T\Gamma\Phi$ приводит к амидину

356. Нами подобраны условия, в которых соединение 356 самопроизвольно осаждается ИЗ реакционной смеси. При взаимодействии альдонитрона 356 с пент-4-енилмагнийбромидом с последующим гидролизом и окислением MnO₂ наблюдается образование нескольких веществ, причём выделить из реакционной смеси в индивидуальном виде удалось только продукт дезоксигенирования целевого алкенилнитрона 357 (рис. 11). принадлежащий Доказательством его образования служит иминному атому углерода узловой сигнал в спектре ЯМР ¹³С при 170 м.д., тогда как сигналы нитронной группировки наблюдаются обычно в более сильном поле при ~150 м.д. Все оставшиеся сигналы в спектрах ЯМР ¹Н и ¹³С показывают наличие в продукте

357 как пент-4-енильного фрагмента, так и имидазольного гетероцикла.

Попытка вовлечь гидроксиламинокетон 352 в конденсацию с гекс-5-еналем 342 и аммиаком не позволила получить целевой имидазолин, из реакционной смеси был выделен исключительно 2,2,3,5,5,6-гексаметил-2,5-дигидропиразин-1,4-диоксид **325b** (рис. 12).

К сожалению, относительную протекания несмотря на лёгкость внутримолекулярного 1.3-диполярного циклоприсоединения в 4.4-диметил-2-пент-4-енил-4Н-имидазол-3-оксидах, содержащие амидиновый фрагмент соединения этого ряда – потенциальные рН-чувствительные НР – до сих пор остаются синтетически недоступными.

Таким образом, нами показана пригодность общего метода синтеза через 1,3диполярное циклоприсоединение к производным 4*H*-имидазол-3-оксида, установлены некоторые ограничения этого метода и получен нитроксильный радикал имидазолинового ряда со спироциклическим фрагментом в положении 2, представляющий интерес в качестве регулятора радикальной полимеризации.



4Н-имидазол

С Ο 325b



ГЛАВА 3. СИНТЕЗ НИТРОКСИЛЬНЫХ РАДИКАЛОВ ИМИДАЗОЛИНОВОГО РЯДА С РАЗЛИЧНЫМИ ФУНКЦИОНАЛЬНЫМИ ГРУППАМИ В ПОЛОЖЕНИИ 2 ГЕТЕРОЦИКЛА

Как показано в гл. 2, получить пространственно-затруднённые производные 4амино-2,5-дигидроимидазол-1-оксилов через внутримолекулярную реакцию 1,3диполярного циклоприсоединения не удаётся. Этот результат свидетельствует о том, что

возможности этого метода ограничены, поэтому мы перешли к исследованию возможностей традиционного метода синтеза, основанного на присоединении реактивов Гриньяра к 4*H*имидазол-3-оксидам. Ранее отмечалось, что этот метод синтеза имеет существенные недостатки. В литературе описан синтез гидрофильного спинового зонда, проводимый путём



алкилирования гидрофильного пептида глутатиона 4-диметиламино-2,5,5-триэтил-2-(4хлорметилфенил)-2,5-дигидроимидазол-1-оксилом **358**, имеющим pK = 6.2 (рис. 13) [85]. Значение pK полученного зонда оказалось недостаточно высоким для биофизических измерений, поэтому мы попытались синтезировать аналогичный нитроксильный радикал с пирролидиновым фрагментом вместо диметиламиногруппы. Синтез проводили по аналогии с литературными методиками с некоторыми изменениями и усовершенствованиями.

Конденсацией гидроксиламинокетона **311** с *n*-гидроксиметилбензальдегидом в насыщенном аммиаком метаноле с высоким выходом был получен имидазолин **359а**. Для превращения имидазолина **359а** в нитрон **360а** проводили мягкое окисление кислородом воздуха в присутствии каталитических количеств катионов меди(II). Важно, что при этом не требуется дополнительная обработка реакционной массы, полученной в результате проведения реакции конденсации (схема 82).



Схема 82

4*H*-имидазол-3-оксид **360a** очищали от незначительных примесей с помощью колоночной хроматографии и нитрозировали по метильной группе в положении 5 гетероцикла с помощью *трет*-бутилнитрита в качестве нитрозирующего агента. В этих условиях реакция протекает быстрее и с более высоким выходом по сравнению с литературной методикой (схема 83).



Схема 83

Строение целевого оксима **361a** подтверждено с помощью данных ИК, ЯМРспектроскопии, а также данных элементного анализа. Оксим **361a** подвергали тщательному обезвоживанию в вакууме во избежание побочных реакций, т.к. присутствие воды в среде основания – триэтиламина – может вызвать замещение образующейся в ходе бекмановского расщепления цианогруппы (схема 84).



Схема 84

Реакцию проводили в сухом хлороформе, из реакционной смеси был выделен нитрил **362a**, который выдерживали в вакууме и вводили в реакцию с пирролидином в сухом ТГФ (схема 85).



Проведение реакции в безводном ТГФ позволяет избежать выделения продукта хроматографией: целевой амидин **363a** в этих условиях кристаллизуется из реакционной массы. В ходе этой реакции был получен 4*H*-имидазол-3-оксид **363a** с высоким выходом. Строение вещества было доказано спектральными данными, аналогичными ранее описанным для амидинов **308** и **309**.

Тщательно высушенное соединение 363а вводили в реакцию с избытком этилмагнийбромида в смеси трёх абсолютных растворителей – бензола, эфира и ТГФ, а также в инертной атмосфере. Исходное соединение 363а ограниченно растворяется в индивидуальных растворителях, а данная смесь использовалась для обеспечения максимальной растворимости. В условиях реакции гидроксигруппа депротонировалась, а металлоорганическое соединение присоединялось по нитронной группе с образованием дианиона гидроксиламина 364а. При этом наблюдается последовательное образование, коагуляция и растворение в реакционной массе осадков. В связи с этим, присоединение этилмагнийбромида происходит медленно. Согласно литературным данным, быстрая обработка реакционной массы после добавления избытка EtMgBr даёт невысокий выход целевого продукта, не более 50%. Нами было обнаружено, что для завершения реакции выдерживание реакционной необходимо длительное массы при энергичном перемешивании. После разложения реакционной массы водой наблюдали её окрашивание в жёлтый цвет. Анализ с помощью ТСХ показал наличие двух соединений, одно из которых на воздухе постепенно переходит в другое (очевидно, гидроксиламина и НР). Для завершения окисления в раствор, содержащий гидроксиламин 364а и стабильный нитроксильный радикал 365а, дополнительно продували воздух. Изменение во времени реакции и способе окисления позволило поднять выход на этой стадии до 90% (схема 86).



Полученный нами радикал 365а обладает более высоким pK (6.5), чем описанный ранее в [85] (6.2), поэтому следовало ожидать, что из радикала 365а можно получить новый, более интересный для биофизиков спиновый зонд, для чего из радикала 365а необходимо получить функциональное производное, являющееся алкилирующей спиновой меткой. По данным [85], синтез спиновой метки 358 из соответствующего проводили действием метансульфохлорида гидроксиметильного производного В присутствии основания – триэтиламина, однако, выход на этой стадии невысокий – около 50%. По-видимому, это связано с тем, что реакцию проводят в избытке триэтиламина, и образующийся мезилат алкилирует основание, а также с тем, что в растворе HCl, который используется для получения гидрохлорида указанного соединения, возможно замещение мезилоксигруппы на воду с образованием исходного гидроксиметильного радикала. Нами обнаружено, что реакция соединения 365а с MsCl идёт и без добавления избытка основания, причём она сопровождается замещением мезилоксигруппы хлорид-анионом in situ (схема 87). Протеканию этого процесса способствует уменьшение количества основания. Образующиеся хлорпроизводные значительно устойчивее мезилатов, выдерживают хроматографию на силикагеле и могут быть выделены в виде свободных оснований. Гидрохлориды – удобная препаративная форма этих НР, которая выдерживает длительное хранение.



Это позволило увеличить выход до 78%, а в общем проведённые оптимизации методик позволяют поднять суммарный выход по стадиям в 4 раза по сравнению с описанным В литературе [85]. Образец гидрохлорида 367 был передан В Исследовательский Институт Кардиологии и Пульмонологии при Университете штата Огайо (США, г. Коламбус) для синтеза спинового зонда 368 (схема 88). Спиновый зонд 368 (рК = 6.74) образуется при взаимодействии спиновой метки 367 с гидрофильным пептидом глутатионом, который содержится в крови и цитоплазме и обеспечивает поддержание восстановительного статуса тканей. Этот спиновый зонд использовали без выделения. Как выяснилось, он идеально подходит для исследования ацидоза в опухолях [99] или в сердечной мышце при ишемии [100]. Он продемонстрировал высокую чувствительность к изменениям pH, и достаточно высокое время жизни для проведения измерений. В ходе экспериментов не выявлено признаков токсичности этого соединения. Данные измерений соответствуют результатам, полученным другими методами [101].



Схема 88

Аналогичным образом нам удалось наработать нитроксильный радикал **365b**. Нитроксильный радикал **365b** использовали для получения спиновой метки **370** (схема 89).



Схема 89

Синтез проводили без выделения мезилата и использования избытка основания. Полученная метка передана коллегам для исследования свойств поверхности нанопористых материалов, а также была использована в наработке соответствующего метилтиосульфонатного производного.

Продолжая исследования зависимости pK от природы функциональных групп в боковой цепи, мы подвергали гидроксигруппу в HP **365a** окислению в карбоксильную. Параллельно данные превращения проводили на изоструктурных радикалах **365b,с.** Нами было обнаружено, что использование диоксидов марганца или свинца для окисления гидроксиламина **364a** в HP **365a** приводит к накоплению побочных продуктов. Известно, что диоксид марганца способен окислять бензиловые спирты и альдегиды, т.е. образование побочных продуктов может быть связано с окислением спиртовой группы.

Действительно, окисление радикалов **365а-с** активным диоксидом марганца в метаноле гладко приводит к образованию соответствующих альдегидов **371а-с** без затрагивания нитроксильной группы и амидинового фрагмента. Наличие альдегидной группы в полученных соединениях подтверждается данными ИК-спектров, в которых наблюдаются характерные полосы при 1695 см⁻¹. Следует отметить, что нитроксильные

радикалы с альдегидной группой обычно труднодоступные и неустойчивые соединения. Возможная причина этого – способность альдегидов к окислению по радикальному механизму, а также окислительная способность нитроксильной группы и её склонность к захвату С-центрированных радикалов. Для превращения альдегидной группы в карбоксильную мы использовали не прямое окисление, а последовательность реакций, часто применяемых в синтезе спиновых зондов (схема 90).



Схема 90

Альдегиды **371а-с** – кристаллические соединения жёлтого цвета. При взаимодействии с гидроксиламином они превращаются в оксимы **372а-с**, строение которых было подтверждено данными элементного анализа и оптической спектроскопии.

Бекмановское расщепление оксимов **372а-с** приводило к образованию нитрилов **373а-с**. Характерные полосы поглощения при ~2220 см⁻¹ в ИК-спектрах доказывают наличие цианогруппы в молекулах **373а-с**. Нитрилы **373а-с** кипятили в водном растворе щёлочи с целью получить соли карбоновых кислот **374а-с**. Гидролиз нитрилов протекает через образование амидов, причём предполагается, что амид из нитрила образуется быстро, а гидролизуется долго. Отметим, что циклические амидины не гидролизуются в этих условиях ввиду устойчивости имидазолинового цикла к действию щелочей. Карбоновую кислоту **374с** не удалось выделить из реакционной массы, тогда как соединения **374а,b** были охарактеризованы.

Длительное время гидролиза нитрилов **373а-с** вкупе с невысоким выходом целевых кислот по итогам трёх стадий вынудило нас прибегнуть к поиску одностадийных методов окисления гидроксиметильной группы в карбоксильную и иных способов введения карбоксильной группы в молекулы имидазолиновых НР. Ацилирование спирта **365а** янтарным ангидридом приводит к карбоновой кислоте **375**, которая была выделена в виде цвиттер-иона, о чём свидетельствует смещение полосы поглощения карбоксильной группы в ИК-спектре в область низких волновых чисел с появлением второй полосы при ~ 1450 см⁻¹, что типично для карбоксилат-анионов. Конденсация Кнёвенагеля бензальдегида **371а** с малоновым эфиром с последующим восстановлением сопряжённой двойной углерод-углеродной связи и щелочным гидролизом приводит к дикарбоновой кислоте **376**, также выделенной в виде внутренней соли **376**′ (схема 91).



Схема 91

В литературе описаны примеры окисления первичных спиртов в альдегиды с помощью H₂O₂, катализируемые известным нитроксильным радикалом ТЕМПО – 2,2,6,6тетраметилпиперидин-1-оксилом. Предполагается, что в этом случае из ТЕМПО и перекиси водорода образуется соответствующая оксаммониевая соль **377**, которая и является окислителем. Это соединение было синтезировано нами по литературной методике (схема 92) [102]:



Схема 92

Нитроксильный радикал **365а** вводили в реакцию с оксаммониевой солью **377** при 0°С. Это привело к образованию альдегида **371а**, причём выход продукта реакции был выше, чем в случае окисления активированным диоксидом марганца (схема 93):



Также известны литературные примеры окисления альдегидов в карбоновые кислоты мягкой окислительной системой NaClO₂ – изоамилен – KH₂PO₄ – H₂O. Впоследствии синтез альдегида **371а** воспроизводили, по завершении реакции альдегид **371а** обрабатывали системой NaClO₂ – изоамилен – KH₂PO₄ – H₂O без выделения (схема 94).



Схема 94

При этом была получена целевая карбоновая кислота **374a** с высоким выходом. Повидимому, хлорит натрия, окисляя альдегид до карбоновой кислоты, превращается в хлорноватистую кислоту HClO, являющуюся сильным окислителем. Однако HClO быстро присоединяется к изоамилену, что позволяет избегать переокисления с образованием побочных продуктов. Строение вещества **374a** подтверждено данными элементного анализа, а также ИК-спектроскопии: в ИК-спектре присутствует полоса поглощения валентных колебаний связи C=O при 1693 см⁻¹.

Предложенный нами метод окисления гидроксиметильных производных HP ранее не был описан в литературе. Он делает спин-меченые карбоновые кислоты много более доступными соединениями, что расширяет возможности дизайна спиновых меток и зондов на основе нитроксильных радикалов самых разнообразных типов. Полученные карбоновые кислоты – гидрофильные водорастворимые соединения. Эти радикалы обладают pH-зависимыми спектрами ЭПР, однако, вопреки ожиданиям, значения pK, полученные при обработке кривых титрования этих карбоновых кислот мало отличаются от pK соответствующих гидроксиметильных производных.

Весьма необычной особенностью реакционной способности кислоты **374а** является внутримолекулярное кислотно-основное равновесие, приводящее к цвиттер-иону **374а'**, подобно соединениям **375** и **376** (рис. 14).



Рис. 14

Наличие цвиттер-ионной формы **374а'** осложняет образование производных кислоты **374а**. Однако обработка кислоты **374а** избытком тионилхлорида в присутствии основания позволяет получить хлорангидрид **378**, взаимодействие которого с абсолютным этанолом или *N*-гидроксисукцинимидом приводит к сложному эфиру **379** или ацилирующей спиновой метке – смешанному ангидриду **380**, соответственно (схема 95).



95

Схема 95

В ИК-спектре сложного эфира **379** полоса поглощения валентных колебаний двойной связи C=O смещена в область более высоких волновых чисел относительно аналогичной в спектре кислоты **374a**. Строение вещества также подтверждено данными элементного анализа. ИК-спектр активированного эфира **380** содержит 2 сильные полосы поглощений, соответствующих валентным колебаниям связей C=O карбоксильного и сукцинимидного фрагментов.

Данные титрования карбоновых кислот 374а, в показывают, что ароматический спейсер между радикальным центром и функциональными группами в 2.5дигидроимидазол-1-оксилах не обеспечивает желаемых значений рК ≥ 7. Принципиально способ решения этой проблемы очевиден, поскольку известно [9], что рК 4-амино-2,5дигидроимидазол-1-оксилов, содержащих только алифатические заместители в положениях 2 и 5 гетероцикла выше, но такие соединения липофильны, следовательно, способны через биологические мембраны, И поэтому проникать быстро восстанавливаются в тканях, посему наиболее перспективным подходом является введение гидрофильных заместителей на алифатическом спейсере длиной в 3-4 метиленовые группы. Выбор длины спейсера обусловлен электроноакцепторным характером гидрофильных функциональных групп.

В качестве стартового объекта для синтеза pH-чувствительных спиновых меток и зондов с улучшенными характеристиками (более высоким pK) был выбран амидин **384**. Это соединение было синтезировано по аналогии с литературной методикой [81] (схема 96).



Схема 96

С помощью наиболее доступных реактивов Гриньяра представляется возможным построить спейсер между радикальным центром и функциональным заместителем длиной от 3 до 5 метиленовых групп. По-видимому, такое расстояние от нитроксильной группы до акцептора будет достаточным для получения рК > 7. Обработка нитрона 384 реактивами Гриньяра, содержащими функциональные заместители позволила получить серию стабильных нитроксильных радикалов 385-387, обладающими pK > 7 (схема 97). Выход радикала 386 оказался невысоким, по-видимому, из-за неполной конверсии аллилхлорида в процессе получения реактива Гриньяра, а также вероятных побочных процессов, связанных с переметаллированием аллильной группы или алкилированием гидроксиламина аллилхлоридом, непрореагировавшим с магнием. аниона Для подтверждения строения вещества 386 был записан ПМР спектр соответствующего гидроксиламина, полученного восстановлением образца **386** in situ в ампуле с помощью пердейтерогидразина. В спектре при 5.97 м.д. отчётливо виден дублет дублета триплетов (Ј = 7 Гц, 10.7 Гц, 17.2 Гц) с интенсивностью 1Н, принадлежащий метиленовому атому водорода аллильной группы; вследствие появления асимметрического центра в положении 2 гетероцикла водородные атомы гем-диметильного фрагмента в положении 5 становятся диастереотопными и их сигнал представляет собой дублет. Радикалы 385 и 387 были получены с высокими выходами. Данные элементного анализа образцов 385-387 хорошо согласуются с рассчитанными.

Для дальнейшей модификации боковой цепи алкенилнитроксиды **385** и **386** вводили в реакцию с 9-ВВN в надежде получить соответствующие первичные спирты **388** и **389** (схема 97). Согласно литературным данным, реакцию гидроборирования-окисления проводят в избытке борана, даже при наличии нитроксильного центра [103]. Однако, во время проведения экспериментов наблюдалось практически полное обесцвечивание реакционных масс, по-видимому, обусловленное окислительно-восстановительным превращением с участием 9-ВВN и радикального центра. После разложения реакционных масс щелочным раствором пероксида водорода анализ с помощью TCX в обоих случаях показал наличие двух основных продуктов, один из которых переходил в другой на воздухе. По-видимому, реакция HP с BBN сопровождается восстановлением радикального центра в гидроксиламин, который после обработки реакционной массы окисляется кислородом воздуха в нитроксильный радикал. Вероятно, восстановление HP бораном может приводить не только к соответствующим гидроксиламинам, что есть причина низкого выхода нитроксилсодержащих карбинолов в данной реакции. В ИК-спектрах соединений **388** и **389** присутствует полоса при ~3380 см⁻¹, соответствующая колебаниям водородно-связанной спиртовой гидроксигруппы.

Значения рК синтезированных спиртов выше 7, что делает их перспективными объектами для создания спиновых меток. При взаимодействии радикалов **388** и **389** с карбонилдиимидазолом с высоким выходом были получены спиновые метки **390** и **391**, селективно ацилирующие первичные амины. Подобные спиновые метки хорошо зарекомендовали себя для исследования биологических объектов ранее [104]. Ожидается, что на базе соединений **390** и **391** могут быть получены новые, обладающие pK > 7 парамагнитные молекулярные инструменты для исследования живых систем. Так, при взаимодействии спиновой метки **391** с *N*,*N*-диэтилпропилендиамином был получен спинмеченый уретан **395**, значение pK которого также было измерено нашими коллегами (схема 97). Таким образом, нами показана возможность селективного ацилирования первичных аминогрупп карбонилимидазольными спиновыми метками **390** и **391**.



Схема 97

На основе меток **390** и/или **391** могут быть получены крайне привлекательные для биофизических измерений производные, к примеру, спин-меченые фосфолипиды, с помощью которого в живых системах можно изучать сразу два параметра: распределение статического заряда по поверхности клеточных мембран вблизи нейтрального значения рН и непосредственно измерение кислотности в этих системах. Данный подход был апробирован в работе [105], однако используемый НР обладал низким значением pK (~ 3). Спин-меченый фосфолипид на основе соединений **390** и/или **391** должен обладать pK ~ 7, что приближает ожидаемые измерения к реальным условиям живых организмов.

Окислительным расщеплением терминальной кратной углерод-углеродной связи в алкенилнитроксиде **385** была синтезирована карбоновая кислота **393**, обладающая аномально высоким значением pK = 7.5, что объясняется, по-видимому, стабилизацией протонированной формы путём координации амидинового фрагмента и карбоксильной группы. Взаимодействием нитрона **384** с 2-(1,3-диоксолан-2-ил)этилмагнийбромидом с последующим окислением был получен нитроксильный радикал **387** с высоким выходом. Ацетальную защиту в соединении **387** удаляли в сравнительно мягких условиях. Окисление альдегида **392** приводит к гомологичной соединению **393** карбоновой кислоте **394**, рК которой также составляет 7.5. Следует отметить возможность получения карбинола **389** восстановлением альдегида **392**. Такой путь позволяет избегать протекающего с невысоким выходом гидроборирования-окисления.

Таким образом, нами показано, что 4-пирролидин-1-ил-2,5-дигидроимидазол-1оксилы, содержащие ароматический спейсер между радикальным центром и функциональными заместителями в положении 2 гетероцикла обладают pK < 7, при переходе к алифатическому спейсеру значения pK возрастают до 7 и выше. Ранее содержащие функциональные заместители 2,5-дигидроимидазол-1-оксилы с pK > 7 описаны не были.

ГЛАВА 4. СИНТЕЗ НИТРОКСИЛЬНЫХ РАДИКАЛОВ ИМИДАЗОЛИНОВОГО РЯДА С РАЗЛИЧНЫМИ ФУНКЦИОНАЛЬНЫМИ ГРУППАМИ ПРИ ЭКЗОЦИКЛИЧЕСКОМ АТОМЕ АЗОТА АМИДИНОВОЙ ГРУППИРОВКИ

pH-чувствительные спиновые зонды успешно используются для изучения поверхностей многих неорганических и органо-неорганических мезопористых материалов (катализаторов, сорбентов и др.), а именно для исследования кислотных характеристик α-Al₂O₃, модифицированного фторид- и сульфат-анионами γ-Al₂O₃, гелей SiO₂, гидрогелей TiO₂ [106], исследования кислотно-основных свойств и электрического потенциала поверхности каналов мезопористого молекулярного сита SBA-15 [107], изучения влияния заряда поверхности на комплексообразующие и каталитические свойства Cu²⁺- содержащих композиционных материалов на основе ZrO₂ и порошковой целлюлозы [108]. Все исследования в этом направлении проводятся путём адсорбции нитроксильного радикала на поверхности материала. Актуальной задачей в этой области является ковалентное связывание HP с поверхностями исследуемого материала. Это позволило бы снять вопросы о локализации зонда в исследуемых образцах и получать более достоверную информацию [3].

Интересным направлением химической модификации нам показался дизайн заместителя в положении 4 имидазолинового цикла. С одной стороны, это позволяет конструировать нитроксильный центр путём взаимодействия 4*H*-имидазол-3-оксидов и сравнительно простых реактивов Гриньяра, с другой стороны, такой метод практически не описан в литературе и неизвестно, какими значениями pK будут обладать полученные таким путём HP. В качестве стартового соединения был использован нитрил **399**, синтезированный по литературной методике [109] (схема 98).



Схема 98

5-Циано-4*H*-имидазол-3-оксиды гладко реагируют с аминами с образованием амидинов, для превращения которых в нитроксильный радикал необходима обработка реактивом Гриньяра, поэтому вводимая в положение 4 гетероцикла функциональная группа должна быть защищена. Наиболее удачной на наш взгляд защитной группой является ацетальная защита карбонильной группы, поэтому для последующей модификации выбран 4-(1,3-диоксолан-2-ил)бензилметиламин **402**, полученный по схеме 99:





Обработка нитрила **399** 4-(1,3-диоксолан-2-ил)бензилметиламином **402** привела к образованию амидина **403** (схема 100).



Схема 100

В спектре ЯМР ¹Н соединения **403** при 4.77 м.д. наблюдается уширенный синглет с интенсивностью 2H, принадлежащий метиленовой группе, связанной с зкзоциклическим атомом азота. По-видимому, вокруг связи CH₂-N свободное вращение затруднено, однако специально это не изучалось. Строение вещества подтверждено данными ИК- и УФ-спектроскопии, а также элементного анализа.

При взаимодействии амидина **403** с избытком этилмагнийбромида с последующим окислением катализаторным диоксидом марганца был получен нитроксильный радикал **404** (схема 101).



Схема 101

Кипячение радикала **404** в разбавленном водном растворе HCl приводило к снятию ацетальной защиты, в ИК-спектре образца реакционной массы присутствует сильная полоса поглощения при 1701 см⁻¹. Полученный альдегид **405** подвергали окислению ранее успешно апробированной нами для нитроксилсодержащих бензальдегидов окислительной системой NaClO₂ – изоамилен – KH₂PO₄ – H₂O. Выход соответствующей карбоновой кислоты **406** составил 47%. Восстановление альдегида **405** боргидридом натрия приводит к образованию спирта **407** (схема 102).



В отличие от описанных нами ранее превращений бензильной гидроксигруппы в хлорпроизводные [99 – 101] при взаимодействии спирта 407 с метансульфохлоридом в присутствии триэтиламина выход целевого хлорида 409 не превышает 13%. Возможно, в ходе данного превращения также образуются олигомерные продукты межмолекулярного алкилирования пиридинового атома азота вновь образующимся хлорметилфенильным фрагментом другой молекулы, выделить которые из реакционной смеси не удалось. Повидимому, для успешного протекания реакции необходимо ненуклеофильное основание. Кислоту 406 превращали в смешанный ангидрид 408 взаимодействием образующегося in situ хлорангидрида с *N*-гидроксисукцинимидом. В ходе вышеуказанных процедур были получены две спиновые метки – ацилирующая 408 и алкилирующая 409. Нашими коллегами определены значения рК соединений 405-409. Все эти НР имеют два значения рК – относящихся к протонированию по амидину и по пиридину. В соответствии с общими представлениями об основности, значение рК амидинового фрагмента должно быть выше, чем у пиридинового. Однако, согласно симуляции, более кислый рК сопровождается изменением константы СТВ порядка 1 Гс, что скорее соответствует протонированию по амидину, а при рН ~ 5 изменение константы СТВ меньше, и вид скачка на кривых титрования в области pH = 5 не зависит от характера заместителя при экзоциклическом атоме азота амидиновой группировки, что более характерно для протонирования пиридинового фрагмента. Значения pK для соединения **408** составляют 2.19 и 4.86, соответственно (см. приложение). Синтезированные метки, как и ожидалось, чувствительны к изменению кислотности в широком диапазоне (~5 ед. pH). Плавное монотонное изменение константы СТВ в интервале pH с 1 до 6 делает их перспективными для исследования свойств поверхностей сорбентов и катализаторов. Наличие функциональных групп, способных эффективно ковалентно связываться с некоторыми поверхностями может обеспечить жёсткую фиксацию на определённом расстоянии, что позволит исследовать свойства приповерхностного слоя.

ГЛАВА 5. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК-спектры записаны на спектрометре Bruker Vector 22 FT-IR в KBr при концентрации 1 : 150 или в тонком слое. УФ-спектры записаны на приборе HP Agilent 8453 в EtOH (10⁻⁴ M растворы). Спектры ЯМР ¹Н записаны на спектрометрах Bruker AC 200 (200.132 МГц), AV 300 (300.132 МГц), AV 400 (400.134 МГц) и DRX 500 (500.130 МГц) в 5-10 % растворах в CDCl₃. В качестве стандарта использовали сигнал растворителя. Спектры ЯМР ¹³С записаны на спектрометрах Bruker AM 400 (100.614 МГц), AC 200 (50.323 МГц), AV 300 (75.467 МГц) при температуре 300К. Регистрация спектров выполнена в лаборатории физических методов исследования НИОХ. Элементный анализ синтезированных соединений и определение их температур плавления были выполнен в лаборатории микроанализа НИОХ. Контроль за ходом реакции осуществлялся с помощью тонкослойной хроматографии (TCX) на пластинках Sorbfil UV-254. Для очистки полученных веществ использовали методы перекристаллизации, перегонки, сублимации и колоночной хроматографии (силикагель для колоночной хроматографии Kieselgel 60, "Merck"). Исходные соединения были приобретены у Sigma-Aldrich, Acros Organics, Alfa Aesar, предприятий химпрома России, либо синтезированы непосредственно в лаборатории с использованием опубликованных в открытой печати методик.

4,4-Диметил-2-(пент-4-енил)-5-фенил-4Н-имидазол-3-оксид (299)

К раствору 4.50 г (24 ммоль) альдонитрона **301** в смеси абсолютных эфира и ТГФ (1:1) при интенсивном перемешивании в токе аргона медленно прикапывали эфирный раствор пент-4-енил-1-магнийбромида, заранее приготовленный из 4.32 г (29 ммоль) 5-бромпентена и 0.82 г (34 ммоль) магния в 30 мл безводного эфира. Наблюдали последовательное окрашивание реакционной массы в ярко-жёлтый, а затем в грязно-жёлтый цвет. Контроль за ходом реакции проводили по TCX (SiO₂ – CHCl₃). Через 14 часов подачу аргона прекращали и оставляли перемешиваться ещё на двое суток для завершения окисления гидроксиламина **300** в нитрон **299**. Гидролизовали реакционную массу водным раствором NH₄Cl, органическую фазу сушили безводным MgSO₄, удаляли растворители при пониженном давлении, остаток растворяли в CHCl₃ и прибавляли 3 г катализаторного MnO₂. Через 1.5 часа окислитель отфильтровывали, целевой продукт выделяли хроматографией на силикагеле, элюент – CHCl₃. Выход 80%, жёлтое масло. Найдено, %: C, 74.81; H, 7.98; N, 11.01. Вычислено для $C_{16}H_{20}N_2O$: C, 74.97; H, 7.86; N, 10.93. $\delta_{\rm H}$ (300

МГц; CDCl₃/м.д. 1.62 (6H, c, 2хCH₃), 1.86 (2H, квинтет, 7.4 Гц, CH₂-²CH₂-CH₂), 2.13 (2H, квартет, 7.2 Гц, 14 Гц, ¹CH₂-CH₂-CH₂), 2.78 (2H, т, 7.4 Гц, ³CH₂-CH=CH₂), 4.97 (2H, дд, 8.5 Гц, 16 Гц, CH₂=CH), 5.8 (1H, ддт, 6.7 Гц, 10.3 Гц, 17 Гц, CH=CH₂), 7.44 (3H, м, Ph (2 х *opmo*, *napa*)), 7.93 (2H, м, Ph (2 х *mema*)). $\delta_{\rm C}$ (75 МГц; CDCl₃) 23.72 (2 х Me), 24.31 (CH₂-²CH₂-CH₂), 24.93 (CH₂-CH₂-³CH₂), 33.17 (¹CH₂-CH₂-CH₂), 78.98 (Me₂C), 115.12 (CH₂=), 126.89 (Ph, *mema*), 128.82 (Ph, *opmo*), 130.30 (Ph, *unco*), 131.53 (Ph, *napa*), 137.49 (CH=), 151.31 (C=N→O), 176.80 (C=N). $\nu_{\rm max}$ (в тонком слое)/см⁻¹ 3141 (C=C), 2979, 2935, 2875 (CH₃, CH₂), 1647 (C=N). $\lambda_{\rm max}$ (EtOH)/HM 232 (lgε = 3.10), 265 (lgε = 3.39), 361 (lgε = 3.82).

3,3-Диметил-2-фенил-3,4,5,6,7,8-гексагидроциклопента[с]имидазо[1,2-b]изоксазол (298)

Раствор 2.7 г (10.5 ммоль) алкенилнитрона **299** в 15 мл толуола при интенсивном перемешивании под аргоном нагревали до ~100°C в течение 24 часов, контроль за ходом реакции вели по TCX (SiO₂ – CHCl₃ – гексан (1:1)), затем растворитель удаляли при пониженном давлении,

 $\begin{array}{c} Ph \\ \hline \\ N \\ \hline \\ 0 \\ \hline 0 \\ \hline \\ 0 \\ \hline \\ 0 \\ \hline 0 \\$

циклоаддукт очищали хроматографией на силикагеле, элюент – CHCl₃–гексан (1:1). Выход 70%. Жёлтое масло. Найдено, %: C, 74.88; H, 8.18; N, 11.09. Вычислено для $C_{16}H_{20}N_2O$: C, 74.97; H, 7.86; N, 10.93. δ_H (300 МГц; CDCl₃)/м.д. 1.49 (3H, c, Me), 1.56 (3H, c, Me), 1.62 (1H, м, ⁴CH₂), 1.90 (1H, м, ⁴CH₂, 2H, м, ⁵CH₂) 2.00 (2H, м, ⁶CH₂), 3.08 (1H, м, ³CH), 3.40 (1H, т, 8.5 Гц, ²CH₂), 4.05 (1H, т, 8.5 Гц, ²CH₂), 7.40 (3H, м, Ph (2 x *opmo, napa*)), 7.72 (2H, м, Ph (2 x *mema*)). δ_C (75 МГц; CDCl₃): 20.60 (Me), 25.68 (⁵CH₂), 28.28 (Me), 29.00 (⁴CH₂), 36.99 (⁶CH₂), 54.10 (³CH), 70.68 (²CH₂), 75.71 (Me₂C), 109.31 (N-¹C-N), 128.06 (Ph, *opmo*), 128.28 (Ph, *mema*), 130.30 (Ph, *napa*), 132.80 (Ph, *unco*), 173.40 (C=N). Примечание: отнесения сигналов сделаны на основании данных двумерного спектра ЯМР ¹H – ¹³С корреляции: кросс-пиков и констант ближнего взаимодействия. Вид спектра приводится в приложении. v_{max} (в тонком слое)/см⁻¹ 2968, 2949, 2866 (CH₃, CH₂), 1608 (C=N). λ_{max} (EtOH)/нм 243 (lgε = 2.58).

(3,3-Диметил-2-фенил-1,4-диазаспиро[4.4]нон-1-ен-6-ил)метанол (297)

К раствору 8.1 г (29 ммоль) Ti(O*i*-Pr)₄ в 30 мл абсолютного эфира в токе аргона при интенсивном перемешивании прибавляли по каплям раствор этилмагнийбромида, приготовленный из 3.23 г (30 ммоль) EtBr и 0.75 г (31 ммоль) магния и 20 мл абсолютного эфира в токе аргона при интенсивном



перемешивании. Наблюдали последовательное изменение окраски реакционной массы с бесцветной на жёлто-зелёную, затем на изумрудно-зелёную, синюю и коричневую в итоге. Реакционную смесь перемешивали 20 минут, а затем кипятили ещё около 20 минут. Далее

медленно прикапывали в реакционную смесь раствор 0.73 г (2.9 ммоль) циклоаддукта 298 в диэтиловом эфире и оставляли перемешиваться ещё 8 часов. Затем прекращали подачу аргона и по каплям прибавляли воду, наблюдали изменение окраски на синюю и впоследствии белую. Органическую фазу декантировали, из водной трёхкратно экстрагировали продукт эфиром и ещё двукратно этилацетатом для полного извлечения. Сушили органическую фазу безводным Na₂CO₃, удаляли растворители и очищали полученный аминоспирт колоночной хроматографией на силикагеле, элюент – насыщенная аммиаком смесь CHCl₃-EtOH (100:2). Выход 78%. Белые кристаллы, T_{пп} = 119-120°C (хлороформ). Найдено, %: С, 74.31; Н, 8.26; N, 10.75. Вычислено для C₁₆H₂₂N₂O: С, 74.38; Н, 8.58; N, 10.84. δ_H (300 MΓц; CDCl₃)/м.д.: 1.49 (3H, c, CH₃), 1.54 (3H, c, CH₃), 1.70 – 2.14 (7H, м, 3 х CH₂, CH), 3.55 – 3.75 (2H, м, CH₂OH), 7.40 (3H, м, Ph (2 х орто, пара)), 7.72 (2H, м, Ph (2 x мета)). δ_C (75 MΓų; CDCl₃): 21.42 (CH₂), 26.55 (CH₂), 28.35 (CH₃), 39.30 (CH₂), 47.99 (CH₃), 52.29 (CH), 63.95 (CH₂OH), 69.07 (Me₂C), 98.70 (N-C-N), 127.89 (Ph, мета), 128.29 (Ph, орто), 129.80 (Ph, пара), 132.84 (Ph, ипсо), 172.91 (C=N). v_{max}(KBr)/см⁻¹ 3411, 3271, 3165 (OH, NH уш.), 1604 (C=N). λ_{max} (EtOH)/нм не поглощает.

6-(Гидроксиметил)-2,2-диметил-3-фенил-1,4-диазаспиро[4,4]нон-3-ен-1-оксил (296)

Метод А. К раствору 210 мг (0.82 ммоль) аминоспирта 297 в 15 мл метанола прибавляли раствор 0.5 мл H₂O₂, 0.10 г Na₂WO₄ и 0.10 г трилона Б в 10 мл воды и оставляли до исчезновения исходного соединения в реакционной массе (TCX SiO₂ – CHCl₃), примерно на 60 часов. Воду и метанол удаляли при пониженном давлении, экстрагировали продукт хлороформом, сушили безводным MgSO₄, удаляли растворитель. Выход 70%.

0 OH

Метод Б. К охлаждённому до -10°С раствору 210 мг (0.82 ммоль) аминоспирта 297 в 10 мл хлороформа прибавляли 140 мг *мета*-хлорнадбензойной кислоты, реакционную смесь перемешивали 2 часа при 0 °C, контроль за ходом реакции проводили по TCX (SiO₂ - гексан – эфир (1:1))., После исчезновения исходного соединения растворитель удаляли при пониженном давлении, радикал выделяли хроматографией на SiO₂, элюент – гексан– эфир (1:1). Выход 65%. Жёлтое масло. Найдено, %: С, 70.15; Н, 7.42; N, 9.93. Вычислено для C₁₆H₂₁N₂O₂: C, 70.30; H, 7.74; N, 10.25. v_{max}(в тонком слое)/см⁻¹ 1602 (C=N). λ_{max} $(EtOH)/HM 246 (lg \epsilon = 4.16).$
Трет-бутил-2-(6-(гидроксиметил)-2,2-диметил-3-фенил-1,4-диазаспиро[4.4]нон-3-ен-1илокси)-2-метилпропионат (304)

В колбу Шлёнка на 50 мл загружали 0.27 г (1 ммоль) нитроксильного радикала **296**, 0.23 г (1.1 ммоль) *трет*-бутил-2-бром-2метилпропионата, 0.011 г 4,4`-ди*трет*-бутил-2,2`-дипиридила, 0.004 г трифлата меди(II) и 0.064 г (1 ммоль) меди и 15 мл сухого бензола. Реакционную смесь подвергали глубокой заморозке с помощью



жидкого азота до образования стеклобразной массы и откачивали воздух с помощью форвакуумного насоса. Затем кран перекрывали и содержимому колбы давали нагреться до комнатной температуры. Процедуру повторяли 3 раза, после чего реакционную массу перемешивали в вакууме при температуре 50 °C 24 ч. Колбу открывали, осадок отфильтровывали, промывали эфиром, объединённые фильтраты встряхивали с водой, органическую фазу отделяли, растворитель удаляли при пониженном давлении, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем, элюент – гексан–EtOAc (7:3). Выход 63%, бесцветное масло. λ_{max} (EtOH), (log ε), нм: 234 (3.83). ν_{max} (в тонком слое)/см⁻¹: 1627 (C=N), 1728 (C=O). δ_H (400 MΓu; CDCl₃)/м.д.: 1.46 (c, 9H, ^tBu), 1.41 (c, 3H), 1.42 (c, 3H), 1.47 (c, 3H), 1.55 (с, 3H) (4×CH₃), 1.72-1.79 (м, 1H), 1.90-2.15 (м, 4H), 2.33-2.44 (м, 1H) (3×CH₂), 3.48 (дт, *J*_d=4.5 Гц *J*_t=11.2 Гц, 1H, CH), 3.83 (д, *J*=11.2, 1H), 4.40 (д, *J*=10 Гц, 1H) (CH₂OH), 7.33-7.39 (м, 3Н), 7.54-7.59 (м, 2Н) (Рh). δ_C (100 МГц; CDCl₃): 22.13, 24.32, 24.48, 25.74 (4×CH₃), 27.80 (^tBu), 20.63, 26.73 (⁵CH₂ and ⁶CH₂), 32.32 (⁴CH₂), 51.16 (⁷CH), 65.04 (⁸CH₂), 77.67 (¹C), 81.51, 82.07 (CMe₃ и CMe₂), 106.86 (³C), 127.46 (C_o, Ph), 127.82 (C_m, Ph), 128.15 (C_p, Ph), 129.32 (C_i, Ph), 172.00, 172.16 (C=N и C=O). Найдено: C, 69.45; H, 8.51; N 6.69. Вычислено для C₂₄H₃₆N₂O₄: C, 69.20; H, 8.71; N, 6.73.

1-Гидрокси-4-метил-5,5-диэтил-2,5-дигидроимидазол (310)

К раствору 6 г (33 ммоль) гидрохлорида 3-гидроксиамино-3этилпентанона-2 (**311**) в 10 мл метанола приливали 10 мл (66 ммоль) 20% водного раствора формальдегида. К охлажденной до -15°C смеси по каплям прибавляли 9 мл 25% водного раствора аммиака. Через 2 ч из реакционной



массы при пониженном давлении удаляли метанол, остаток промывали смесью изопропанол – этилацетат (1:2) три раза по 20 мл. Полученный экстракт промывали насыщенным водным раствором NaCl два раза по 20 мл, сушили сульфатом магния, удаляли растворитель при пониженном давлении. Вещество растворяли в смеси ацетонитрил – эфир (1:1), выпавший осадок уротропина (идентифицирован по спектрам

ЯМР ¹Н и ИК) отфильтровывали, растворители отгоняли при пониженном давлении. Полученный имидазолин использовали в дальнейшем синтезе без дополнительной очистки. Выход неочищенного продукта 4.9 г (95%). Для получения аналитического образца порцию вещества хроматографировали на колонке с силикагелем, элюент – хлороформ. Бесцветное масло. Найдено: С, 61.26; Н, 10.31; N, 17.31. Вычислено для $C_8H_{16}N_2O$: С, 61.50; Н, 10.32; N, 17.93. v_{max} (в тонком слое)/см⁻¹ 3207 (OH), 2922, 2879 (CH₃,CH₂), 1651 (C=N). λ_{max} (EtOH)/нм не поглощает. δ_H (400 МГц; CDCl₃)/м.д. 0.82 (6H, т, J_т= 7.4 Гц, CH₃, Et), 1.49, 1.70 (оба 2H, AB_к, J_{AB}= 14.4 Гц, J_к = 7.4 Гц, CH₂, Et), 1.89 (3H, т, J_т= 1.8 Гц, CH₃-C₄), 4.72 (2H, к, J_к= 1.8 Гц, N-CH₂-N). δ_C (100 МГц; CDCl₃)/м.д. 8.71 (CH₃, Et), 16.86 (CH₃ при C₄), 26.21 (CH₂, Et), 79.49 (C₅), 84.80 (C₂), 176.19 (C₄).

1-Гидрокси-2-оксо-5,5-диэтил-2,5-дигидро-1Н-имидазол-4-карбальдоксим (332а)

К раствору 1.0 г (6.4 ммоль) неочищенного 4-метил-5,5-диэтил-2,5-дигидроимидазол-1-ола (**310**) в 3 мл ТГФ прибавляли 0.1 мл (1.4 ммоль) NEt₃ и порциями прикапывали 2 мл (16 ммоль) *i*-PrONO, избегая бурного выделения NO и разогрева реакционной массы.



HON=

Наблюдали окрашивание реакционной массы в ярко-жёлтый цвет. Контроль за ходом реакции осуществляли с помощью TCX, sorbfil – SiO₂, элюент этилацетат–гексан (1:1)). Смесь интенсивно перемешивали в течение 3 ч. Затем промывали реакционную массу насыщенным водным раствором NaCl и экстрагировали продукт этилацетатом 2-3 раза. Объединённые экстракты сушили сульфатом магния, растворитель отгоняли при пониженном давлении. Выделяли побочный продукт окисления. Выход 40%. Жёлтое масло. Найдено: C, 48.19; H, 6.64; N, 20.99. Вычислено для C₈H₁₃N₃O₃: C, 48.23; H, 6.58; N, 21.09. v_{max} (в тонком слое)/см⁻¹ 1736 (C=O), 1567 (C=N), 1041 (N-O). λ_{max} (EtOH)/нм 249 (lgε = 4.18); $\delta_{\rm H}$ (400 МГц; CD₃OD)/м.д 0.57 (6H, т, CH₃, 7.4 Гц), 1.8-2.1 (4H, AB, J_{AB}=13.8 Гц, J_к=7.4 Гц, CH₂, Et), 7.90 (1H, с, CH=N); $\delta_{\rm C}$ (100 МГц; CD₃OD)/м.д 7.05 (CH₃), 28.09 (CH₂), 77.43 (Et₂C), 143.83 (CH), 162.73 (C=N), 184.69 (C=O).

5-Гидроксиминометил-4,4-диэтил-4Н-имидазол-3-оксид (332)

К раствору 1.0 г (6.4 ммоль) 4-метил-5,5-диэтил-2,5-дигидроимидазол-1-ола (**310**) в 3 мл ТГФ прибавляли 0.5 мл (7 ммоль) NEt₃ и порциями прикапывали 3 мл (25.6 ммоль) *i*-PrONO, избегая бурного

выделения NO и разогрева реакционной массы. Наблюдали окрашивание реакционной смеси в тёмно-красный цвет. Контроль за ходом реакции осуществляли с помощью TCX,

sorbfil – SiO₂, элюент – этилацетат–гексан (1:1)). Через 24 часа после прибавления изопропилнитрита выпавший осадок оксима отфильтровывали и промывали смесью этилацетат–гексан (1:1). Выход 87%. Желтые кристаллы $T_{nn.} = 178^{\circ}$ C с последующим разложением (этилацетат). Найдено: C, 52.54; H, 7.20; N, 22.31. Вычислено для C₈H₁₃N₃O₂: C, 52.45; H, 7.15; N, 22.94. v_{max} (KBr)/см⁻¹ 1531 (C=N), 1004 (N-O). λ_{max} (EtOH)/нм 230 (lgε = 3.92), 355 (lgε = 3.85). $\delta_{\rm H}$ (400 МГц; ДМСО-d₆)/м.д. 0.45 (6H, т, J_T=7.3 Гц, CH₃, Et), 1.86, 2.04 (4H, AB_к, J_{AB}=13.6 Гц, J_к=7.3 Гц, CH₂, Et), 7.94 (1H, c, C₅-CH=), 8.29 (1H, c, =C₂-H). $\delta_{\rm C}$ (100 МГц; ДМСО-d₆)/м.д. 7.41 (CH₃, Et), 30.32 (CH₂, Et), 88.46 (C₄), 141.94 (C₂), 144.41 (C₅-<u>C</u>H=), 171.24 (C₅).

4,4-Диэтил-5-циано-4Н-имидазол-3-оксид (338)

К раствору 4.1 г (22.5 ммоль) 5-гидроксиминометил-4,4-диэтил-4Нимидазол-3-оксида (332) в 35 мл хлороформа добавляли 7 мл триэтиламина и при интенсивном перемешивании всыпали порциями 4.3 г (22.5 ммоль) *п*-O толуолсульфохлорида в течение 30 мин. Контроль за ходом реакции осуществляли с помощью TCX (sorbfil – SiO₂, элюент – хлороформ). Наблюдали превращение исходного оксима в целевой нитрил. Реакционную массу промывали насыщенным водным раствором NaCl, органическую фазу отделяли, сушили безводным сульфатом магния, растворитель удаляли при пониженном давлении. Вещество выделяли хроматографией на колонке с силикагелем, элюент: хлороформ – четырёххлористый углерод (градиент от 2:1 до 1:1). Выход 80%. Желтые кристаллы. Т_{пл.} = 43-45°С (гексан). Найдено: С, 58.21; Н, 6.70; N, 25.61. Вычислено для C₈H₁₁N₃O: С, 58.17; Н, 6.71; N, 25.44. ν_{max} (KBr)/cm⁻¹ 2981, 2932, 2887 (CH₃, CH₂), 2220 (C≡N), 1521 (C=N). λ_{max} (EtOH)/HM 358 (lgε = 3.85). δ_H (300 MΓμ; CDCl₃)/м.д. 0.62 (6H, т, J_T = 7.4 Γμ, CH₃, Et), 1.92, 2.02 (4H, AB_κ, J_{AB} = 15, J_κ = 7.4, CH₂, Et), 8.70 (1H, c, H-C₂). δ_C (75 MΓ₄; CDCl₃)/м.д. 6.88 (CH₃, Et), 28.61 (CH₂, Et), 91.35 (C₄), 111.38 (C-N), 141.13 (C₂), 148.42 (C₅).

5-Пирролидин-1-ил-4,4-диэтил-4Н-имидазол-3-оксид (309)

К раствору 3.2 г (19.2 ммоль) 5-циано-4,4-диэтил-4*H*-имидазол-3оксида (**338**) в 25 мл сухого хлороформа приливали 5 мл (82.6 ммоль) пирролидина и оставляли реакционную смесь при комнатной температуре. Ход реакции контролировали с помощью TCX (sorbfil – SiO₂, элюент – гексан–

хлороформ (1:3). Через 12 ч растворитель отгоняли при пониженном давлении, избыток пирролидина удаляли выдерживанием в вакууме. Остаток хроматографировали на колонке

с Al₂O₃, элюент – хлороформ. Полученное вещество перекристаллизовывали из эфира. Выделили моногидрат. Выход 40%. Светло-жёлтые кристаллы. $T_{nn.} = 73^{\circ}$ C с последующим разложением. Найдено: C, 58.27; H, 9.27; N, 18.39. Вычислено для C₁₁H₁₉N₃O×H₂O: C, 58.12; H, 9.31; N, 18.49 %. v_{max} (KBr)/см⁻¹ 3115 (C-H), 2969, 2952, 2881 (CH₃, CH₂), 1604 (C=N), 1548 (C=N→O). λ_{max} (EtOH)/HM 211 (lgε = 3.67), 343 (lgε = 3.86). δ_{H} (400 МГц, CDCl₃)/м.д. 0.64 (6H, т, J_T = 7.4 Гц, CH₃, Et), 1.84, 2.07 (4H, AB_к, J_{AB} = 14, J_к = 7.4 Гц, CH₂, Et), 1.95 (4H, м, CH₂-CH₂), 3.51 (4H, м, N-CH₂), 7.49 (1H, с, H-C₂). δ_{C} (100 МГц; CDCl₃)/м.д. 7.54 (CH₃, Et), 25.48 (CH₂, Et), 23.47, 26.18 (CH₂-CH₂), 46.00, 48.22 (CH₂-N), 82.05 ((C₂H₅)₂-C), 142.92 (CH), 170.65 (C=N).

1-Гидрокси-4-метил-2-(пент-4-енил)-5,5-диэтил-2,5-дигидроимидазол (339)

К раствору 3.8 г (29.1 ммоль) гидрохлорида 3-гидроксиламино-3этилпентанона-2 **311** в 5 мл этанола прибавляли 2.8 г (29.1 ммоль) гекс-5еналя **342** и 5 мл водного раствора аммиака. Контроль за ходом реакции производили по TCX, sorbfil – SiO₂, элюент – гексан–эфир (1:3). Смесь интенсивно перемешивали в течение 24 часов, затем растворители отгоняли



при пониженном давлении, образовавшуюся смесь разделяли хроматографией на колонке с силикагелем, элюент – гексан-эфир (1:2). Выход основного продукта (339) 60%. Бесцветные кристаллы, T_{пл.} = 48–50°С (гексан–эфир). Найдено: С, 69.58; Н, 10.80; N, 12.55. Вычислено для C₁₃H₂₄N₂O: C, 69.60; H, 10.78; N, 12.49 %). v_{max} (в тонком слое)/см⁻¹ 3193 (О-H), 3080 (CH₂=CH), 2962, 2918, 2873 (CH₃, CH₃-CH₂), 1649 (C=N). λ_{max} (EtOH)/нм не поглощает. _{бн} (400 МГц, CDCl₃)/м.д. 0.78 (3H, т, J_т = 7.4 Гц, CH₃, Et), 0.85 (3H, т, J_т = 7.4 Гц, CH₃, Et), 1.34 (1H, м, CH₂, Et), 1.45 – 1.75 (6H, м, CH₂-²CH₂-CH₂, CH-¹CH₂-CH₂, CH₂, Et), 1.87 (3H, д, J_л = 2.15 Гц, **CH**₃-C=N), 2.00 (1H, м, CH₂, Et), 2.06 (2H, м, CH₂=CH-³CH₂), 4.63 (1H, м, N-CH-N), 4.94 (1H, дд, CH=CH₂, 10 Гц, 17 Гц), 5.79 (1H, тдд, 6.7 Гц, 10.2 Гц, 17 Гц, СH₂=CH-CH₂), 7.26 (1H, с, OH). $\delta_{\rm C}$ (75 МГц; CDCl₃)/м.д. 8.32 (CH₃-CH₂), 9.41 (CH₃-CH₂), 16.82 (C-CH₃), 24.23 (CH₃-CH₂), 25.67 (N-CH-¹CH₂), 29.27 (CH₂=CH-³CH₂), 33.78 (CH₃-CH₂), 34.91 (CH₂-²CH₂-CH₂), 78.66 (Et₂C), 92.00 (N-CH-N), 114.15 (CH₂=CH), 138.66 (CH₂=CH), 175.25 (C=N). В качестве побочного продукта при хроматографии был выделен в виде масла *N*-(гекс-5-енилиден)-3-оксо-1,1-диэтилпропиламина *N*-оксид (**339a**) с выходом 20%. $\delta_{\rm H}$ (400 МГц, CDCl₃)/м.д. 0.75 (6H, т, 7.5 Гц, CH₃, Et), 1.66 (2H, квинтет, 7.5 Гц, CH₂-²CH₂-CH₂), 1.86 (2H, м, CH₂, Et), 2.01 – 2.09 (4H, м, CH₂, Et, ³CH₂-CH=CH₂), 2.11 (3H, с, CH₃), 2.54 (2H, м, ¹CH₂-CH₂-CH₂), 4.98 (2H, м, CH₂=CH), 5.77 (1H, тдд, 6.7 Гц, 10.2) Гц, 16.8 Гц, CH₂=CH), 6.81 (1H, т, 5.7 Гц, CH=N→O). δ_C (100 МГц; CDCl₃)/м.д. 7.52 (CH₃,

Et), 22.88 (CH₂, Et), 24.18 (CH₃), 24.58 (CH₂- 2 CH₂-CH₂), 26.00 (CH₂-CH₂- 3 CH₂), 33.47 (1 CH₂-CH₂-CH₂), 85.80 (Et₂C), 115.39 (CH₂=CH), 137.42 (CH=CH₂), 137.51 (CH=N \rightarrow O), 202.35 (CH₃-C=O).

N-(гекс-5-енилиден)-3-оксо-1,1-диэтилпропиламина *N*-оксид (**339a**) растворяли в насыщенном аммиаком этаноле и оставляли на 15 суток, затем растворитель удаляли, выделяли гидроксиламин **339** без дополнительной очистки.

5-Гидроксиминометил-2-(пент-4-енил)-4,4-диэтил-4Н-имидазол-3-оксид (340)

К раствору 1.06 г (4.8 ммоль) 4-метил-5,5-диэтил-2-(пент-4-енил)-HON= 2,5-дигидроимидазол-1-ола (339) в 5 мл смеси CHCl₃-CCl₄ (1:2) прибавляли 0.7 мл (8 ммоль) изопропилнитрита и 0.5 мл триэтиламина. К этой интенсивно перемешиваемой смеси в течение 4 часов добавляли 1.4 мл (16 ммоль) изопропилнитрита, избегая бурного выделения NO и разогрева реакционной массы. Контроль за ходом реакции осуществляли посредством TCX, sorbfil – SiO₂, элюент – этилацетат. Через 4 часа растворители удаляли при пониженном давлении растворители, выделенное масло растворяли в этилацетате и экстрагировали целевой продукт 1% водным раствором NaOH, затем доводили pH водной фазы до 5-6 с помощью разбавленного водного раствора уксусной кислоты и реэкстрагировали оксим этилацетатом 3-4 раза. Объединённые экстракты сушили безводным сульфатом магния, растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученное вещество очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюент этилацетат-гексан (3:1). Выделенный оксим при охлаждении кристаллизовали из смеси этилацетат–гексан (1:2). Выход 70%. Жёлтые кристаллы, T_{пл} = 84–88°С (гексан). Найдено: С, 62.06; Н, 8.31; N, 16.87. Вычислено для С₁₃H₂₁N₃O₂: С, 62.13; Н, 8.42; N, 16.72 %. v_{max} (KBr)/cm⁻¹ 1021 (N-O), 1556 (Et₂C-C=N), 2972, 2935, 2878 (CH₃, CH₃-CH₂). λ_{max} (EtOH)/HM 230 (lgε = 4.16), 277 (lgε = 3.47), 367 (lgε = 3.87). δ_H (400 МГц, CDCl₃)/м.д. 0.49 (6H, т, CH₃, $J_{T} = 7.3$ Гц), 1.81 (2H, квинтет, CH₂-²CH₂-CH₂, Jк = 7.7 Гц), 2.12 (4H, м, CH₃-CH₂), 2.80 (2H, т. С-¹СН₂-СН₂, J = 7.6 Гц), 4.92-5.05 (2Н, м, СН=СН₂), 5.77 (1Н, тдд, СН=СН₂, 6.7 Гц, 10.2 Гц, 16.9 Гц), 7.95 (1H, c, CH=NOH), 12.22 (1H, c, OH). 8_C (75 МГц; CDCl₃)/м.д. 7.17 (CH₃-CH₂), 24.33 (CH₃-CH₂), 24.81 (CH₂-²CH₂-CH₂), 30.05 (CH₂-CH₂-³CH₂), 33.16 (¹CH₂-CH₂-CH₂), 88.82 (Et₂C), 115.59 (CH₂=CH), 137.02 (CH₂=CH), 143.88 (CH=NOH), 156.59 (N-C=N), 173.65 (C=N).

2-(Пент-4-енил)-4,4-диэтил-5-циано-4Н-имидазол-3-оксид (341)

К раствору 3.3 г (13.1 ммоль) 5-гидроксиминометил-2-(пент-4-енил)-4,4-диэтил-4Н-

имидазол-3-оксида (**340**) в 25 мл хлороформа добавляли 3.7 мл триэтиламина и при интенсивном перемешивании присыпали порциями 2.5 г (13.1 ммоль) *п*-толуолсульфохлорида в течение 3 ч. Контроль за ходом реакции осуществляли с помощью TCX (sorbfil – SiO₂, элюент – хлороформ–гексан (2:1), этилацетат). Убедившись в отсутствии исходного



оксима, реакционную массу встряхивали с насыщенным водным раствором NaCl,. Органическую фазу отделяли, сушили безводным сульфатом магния, растворитель удаляли при пониженном давлении. Вещество выделяли хроматографией на колонке с силикагелем, элюент – хлороформ–гексан (1:1). Выход 75%. Жёлтое масло. Найдено: С, 66.79; Н, 8.03; N, 18.00. Вычислено для $C_{13}H_{19}N_3O$: С, 66.92; H, 8.21; N, 18.01. v_{max} (в тонком слое)/см⁻¹ 2217 (C=N), 1641 (C=C), 1531 (C=N). λ_{max} (EtOH)/нм 202 (lgε = 3.9), 375 (lgε = 3.71). $\delta_{\rm H}$ (300 МГц, CDCl₃)/м.д. 0.59 (6H, т, CH₃, 7.4 Гц), 1.76 (2H, квинтет, CH₂-²CH₂-CH₂, 7.4 Гц), 1.98 (4H, м, CH₃-CH₂), 2.07 (2H, м, ³CH₂-CH=CH₂), 2.75 (2H, т, C-¹CH₂, 7.6 Гц), 4.97 (2H, м, CH=CH₂), 5.75 (1H, тдд, CH=CH₂, 6.7 Гц, 10.3 Гц, 17 Гц). $\delta_{\rm C}$ (75 МГц; CDCl₃)/м.д. 6.96 (CH₃), 24.23 (CH₂-CH₃), 24.50 (CH₂-²CH₂-CH₂), 28.52 (CH₂-CH₂-³CH₂), 32.99 (¹CH₂-CH₂-CH₂), 90.80 (Et₂C), 111.54 (C=N), 115.65 (=CH₂), 136.91 (=CH), 147.82 (N-C=N), 154.77 (C=N).

2-(Пент-4-енил)-5-пирролидин-1-ил-4,4-диэтил-4Н-имидазол-3-оксид (308)

К раствору 1 г (3.6 ммоль) 2-(пент-4-енил)-4,4-диэтил-5-циано-4*H*имидазол-3-оксида (**341**) в 10 мл сухого хлороформа приливали 3 мл (49.5 **7** ммоль) пирролидина и оставляли при комнатной температуре без перемешивания. Ход реакции контролировали с помощью TCX (sorbfil – Al₂O₃, элюент – хлороформ). Наблюдали примесный продукт с более высоким R_f. Через 24 ч растворитель отгоняли при пониженном давлении,



избыток пирролидина удаляли выдерживанием в вакууме. Остаток хроматографировали на колонке с Al₂O₃, элюент – CHCl₃ – CCl₄ (2:3), затем хроматографировали на Al₂O₃, элюент – насыщенный раствор аммиака в хлороформе для очистки от пирролидина. Выход 80 %. Жёлтое масло. Найдено: C, 69.35; H, 9.94; N, 15.05 Вычислено для C₁₆H₂₇N₃O: C, 69.27; H, 9.81; N, 15.15. v_{max} (в тонком слое)/см⁻¹ 1640 (CH₂=CH), 1603 (C-N(CH₂)₄), 1552 (C=N). λ_{max} (EtOH)/нм 215 (lgε = 3.97), 335 (lgε = 3.88). $\delta_{\rm H}$ (400 МГц, CDCl₃)/м.д 0.58 (6H, т, CH₃, 7.4 Гц), 1.67 – 1.82 (4H, м, CH₂-CH₂-³CH₂, CH₂-²CH₂-CH₂), 1.90 (4H, с, уш, ⁶CH₂-⁷CH₂), 2.06

(4H, м, CH₂-CH₃), 2.59 (2H, т, C-¹CH₂, 7.6 Гц), 3.50 (4H, с, ⁵CH₂-N-⁸CH₂), 4.89 (2H, м, CH₂=CH), 5.74 (1H, тдд, CH₂=CH, 6.6 Гц, 10.3 Гц, 17 Гц). δ_C (100 МГц; CDCl₃)/м.д. 7.66 (CH₃), 24.57 (CH₂-CH₃), 25.17 (CH₂-²CH₂-CH₂), 25.54 (CH₂-CH₂-³CH₂), 23.49, 26.19 (⁶CH₂-⁷CH₂), 45.99, 48.06 (⁵CH₂-N-⁸CH₂), 81.85 (Et₂C), 114.80 (CH=CH₂), 137.85 (CH=CH₂), 155.85 (N-C-N), 169.57 (C=N). При хроматографии было выделено вещество, которое, повидимому, представляет собой продукт замещения цианогруппы на воду – 4,4-диэтил-5-оксо-2-(пент-4-енил)-4,5-дигидро-1*H*-имидазол-3-оксид **308a**. δ_H (400 МГц, CDCl₃)/м.д 0.68 (6H, т, CH₃, 7.4 Гц), 1.83 (4H, м, CH₂, Et), 2.02 (2H, м, CH₂-CH₂-CH₂), 2.2 (2H, м, CH₂-CH₂), 2.63 (2H, т, C-CH₂, 7.4 Гц), 10.30 (1H, с, уш, N-H или O-H).

4,4-Диметил-5-пирролидин-1-ил-4Н-имидазол-3-оксид (356)

К охлаждённому до -20°С раствору 0.61 г (4.4 ммоль) сублимированного 4,4-диметил-5-циано-4*H*-имидазол-3-оксида **355** в 10 мл сухого ТГФ по каплям прибавляли охлаждённый до -20°С раствор 0.66 г (9.3 ммоль) пирролидина в 5 мл сухого ТГФ и оставляли реакционную смесь при комнатной температуре. Через 30 минут наблюдали выпадение осадка целевого амидина, для полной кристаллизации реакционную смесь выдерживали в морозильной камере в течение 2 часов. Осадок отфильтровывали, промывали метил-*трет*бутиловым эфиром. Полученное вещество перекристаллизовывали из смеси ТГФ–*t*-ВиОМе (1:1). Выход 81%. Светло-жёлтые кристаллы. $T_{nл.} = 133-135$ °С. Найдено: С, 59.20; H, 8.11; N, 23.36. Вычислено для C₉H₁₅N₃O: С, 59.64; H, 8.34; N, 23.19%. v_{max} (KBr)/см⁻¹ 3114 (C-H), 3000, 2975, 2834 (CH₃, CH₂), 1592 (C=N), 1477 (C=N→O). λ_{max} (EtOH)/нм 212 (Igε = 3.63), 341 (Igε = 3.91). $\delta_{\rm H}$ (400 МГц, CDCl₃)/м.д. 0.64 (6H, т, J_т = 7.4 Гц, CH₃), 1.95 (4H, м, CH₂-CH₂), 3.51 (4H, м, N-CH₂), 7.49 (1H, с, H-C₂). $\delta_{\rm C}$ (100 МГц; CDCl₃)/м.д. 7.54 (CH₃, Et), 23.47, 26.18 (CH₂-CH₂), 46.00, 48.22 (CH₂-N), 82.05 ((C₂H₃)₂-C), 142.92 (CH), 170.65 (C=N).

5-Метил-2-(4-(гидроксиметил)фенил)-4,4-диэтил-4Н-имидазол-3-оксид (360а)

В раствор 3.50 г (25.8 ммоль) 4гидроксиметилбензальдегида в 30 мл метанола пропускали газообразный аммиак до насыщения, затем насыщали аммиаком раствор 3.3 г (22.7 ммоль) гидроксиламинокетона **311** в 20 мл метанола. После насыщения растворы слили, пропускали



газообразный аммиак в новый раствор. Контроль за ходом реакции проводили с помощью TCX (sorbfil – SiO₂, элюент – хлороформ). Полученное соединение **359а** не выделяли в

чистом виде, а использовали для последующих превращений. К метанольному раствору соединения **359а** прибавляли каталитические количества раствора CuSO₄ в минимальном объёме водного аммиака, необходимого для образования аммиачного комплекса меди(II), затем в раствор продували воздух в течение 4 часов. Контроль за ходом реакции проводили с помощью TCX (sorbfil – SiO₂, элюент – эфир) По окончании реакции растворитель удаляли при пониженном давлении, неорганический остаток отфильтровывали на стеклянном фильтре, продукт выделяли колоночной хроматографией на SiO₂, элюент – этилацетат–эфир (1:1). Выход 72% по итогам двух стадий. Светло-оранжевые кристаллы, $T_{nл.} = 109-111^{\circ}$ С (хлороформ–гексан). Спектральные характеристики соединения **360а** идентичны приведённым в литературе [85].

5-((Гидроксимино)метил)-2-(4-(гидроксиметил)фенил)-4,4диэтил-4*Н*-имидазол-3-оксид (361а)



Приготовили раствор 0.82 г (35.7 ммоль) натрия в 40 мл изопропанола. К образовавшейся при охлаждении раствора до

комнатной температуры кашицеобразной массе прибавляли 11 мл (93 ммоль) третбутилнитрита и размешивали шпателем до возможности свободного перемешивания магнитным якорем. К вышеуказанной суспензии прибавляли раствор 9.01 г (34.6 ммоль) нитрона 360а в минимальном объёме изопропанола. Наблюдали окрашивание реакционной массы в тёмно-зелёный цвет. Реакционную массу интенсивно перемешивали в течение 50 минут. Всё это время контролировали ход реакции с помощью TCX (sorbfil – SiO₂, элюент – этилацетат). По окончании реакции по каплям прибавляли AcOH до pH = 6, растворитель частично удаляли при пониженном давлении. К образовавшейся смеси прибавляли насыщенный водный раствор NaCl, оксим **361a** экстрагировали из этой смеси этилацетатом с небольшой добавкой изопропанола, органическую фазу осушали с помощью безводного MgSO₄, осушитель отфильтровывали, растворитель удаляли при пониженном давлении, для полного обезвоживания прибавляли толуол и удаляли растворители при пониженном давлении. Далее очищали оксим 361a с помощью колоночной хроматографии на SiO₂, элюент – хлороформ-этанол (100:1). Выход 75%. Желтые кристаллы. Т_{пл.} = 207-210°С (этилацетат). Спектральные характеристики соединения 361а идентичны приведённым в литературе [85].

2-(4-(гидроксиметил)фенил)-5-циано-4,4-диэтил-4Н-имидазол-3-оксид (362а)

К раствору 5.89 г (20.7 ммоль) оксима **361а** в 20 мл сухого хлороформа прибавляли 7.5 мл (58 ммоль) триэтиламина и при интенсивном перемешивании небольшими порциями всыпали 3.95 г (20.7 ммоль) *п*-толуолсульфохлорида. Контроль за ходом реакции осуществляли с помощью TCX (sorbfil – SiO₂, элюент –

этилацетат). Через 3 часа наблюдали практически полную конверсию исходного оксима. Реакционную массу встряхивали с насыщенным водным раствором NaCl. Органическую фазу сушили безводным сульфатом магния, растворитель удаляли при пониженном давлении. Вещество выделяли хроматографией на колонке с силикагелем, элюент – этилацетат–гексан (1:1). Выход 77%. Жёлтые кристаллы, $T_{nn.} = 112-116^{\circ}$ С (гексан). Найдено, %: C, 66.36; H, 6.29; N, 15.33. Вычислено для $C_{15}H_{17}N_3O_2$: C, 66.40; H, 6.32; N, 15.49. Спектральные характеристики соединения **362a** идентичны приведённым в литературе [85].

2-(4-(Гидроксиметил)фенил)-5-пирролидин-1-ил-4,4-диэтил-4*H*имидазол-3-оксид (363а)

К раствору 3.18 г (11.7 ммоль) нитрила **362а** в 20 мл сухого ТГФ прибавляли 6.5 мл пирролидина, оставляли реакционную смесь на двое суток, затем растворитель частично удаляли при

смесь на двое сугок, затем распоритель частично удалый при он пониженном давлении, при этом наблюдалась кристаллизация амидина **363a**. Для полной кристаллизации растирали амидин **363a** с этилацетатом и охлаждали. Выпавший осадок отфильтровывали на стеклянном фильтре, маточный раствор содержал незначительные примеси. Удаляли растворитель из маточного раствора, вещество выделяли колоночной хроматографией на Al₂O₃, элюент – CHCl₃–EtOH (100:5). Контроль за ходом реакции проводили с помощью TCX (sorbfil – Al₂O₃, элюент – CHCl₃–EtOH (100:5)). Выход 85%. Жёлтые кристаллы, $T_{nл.} = 241–245$ °C (этилацетат). Найдено, %: С, 68.33; H, 8.08; N, 13.20. Вычислено для C₁₈H₂₅N₃O₂: C, 68.54; H, 7.99; N 13.32. v_{max}(KBr)/см⁻¹ 1596 (C-N(CH₂)₄), 1531 (C=N). λ_{max} (EtOH)/нм 269 (Igε = 4.48), 370 (Igε = 3.77). $\delta_{\rm H}$ (300 МГц; CDCl₃) 0.74 (6H, т, J = 7.2 Гц, 2CH₃, Et), 1.92, 2.32 (оба 2H, AB квартет, J_{квартет} = 7.2 Гц, J_{AB} = 14.5 Гц, 2CH₂, Et), 1.98, 3.72 (оба 4H, м, (CH₂)₄), 4.72 (с, 2H, CH₂), 7.39, 8.62 (AA'BB', 4H, J = 8.0 Гц, Ar). $\delta_{\rm C}$ (75 МГц; CDCl₃) 7.69 (CH₃, Et), 23.49, 26.11, 45.91, 48.07 ((CH₂)₄), 26.34 (CH₂, Et), 64.04 (CH₂), 83.85 (4-C), 150.34 (C=N→O), 168.46 (C=N), 144.74 (Ar, пара-ипсо), 125.57 (Ar, ипсо), 128.65 (Ar, орто), 125.84 (Ar, мета).



O

2-(4-(Гидроксиметил)фенил)-4-пирролидин-1-ил-2,5,5-триэтил-2,5-дигидроимидазол-1оксил (365а)

К суспензии 3.5 г (11.1 ммоль) тщательно высушенного амидина **363а** в смеси 140 мл сухого эфира, 140 мл сухого бензола и 55 мл сухого ТГФ медленно прикапывали эфирный раствор этилмагнийбромида, приготовленного из 11.2 мл (151.0 ммоль) EtBr, 4.2 г (175.0 ммоль) Mg и 84 мл Et₂O в атмосфере аргона при



интенсивном перемешивании. По окончании прибавления этилмагнийбромида реакционную смесь оставляли на 12 часов, затем аккуратно гидролизовали водой, из водной фазы несколько раз экстрагировали этилацетатом продукт, в этилацетатный раствор продували воздух в течение 24 часов. Выделяли целевой нитроксильный радикал **365а** колоночной хроматографией на Al₂O₃, элюент – хлороформ. Выход 90%. Оранжевые кристаллы, $T_{n.r.} = 149-152^{\circ}C$ (хлороформ – гексан). Найдено, %: C, 69.88; H, 8.85; N, 12.32. Вычислено для C₂₀H₃₀N₃O₂: C, 69.73; H, 8.78; N, 12.20. v_{max} (KBr)/см⁻¹ 1586 (C-N(CH₂)₄), 1569 (C=N). λ_{max} (EtOH)/нм 220 (lgε = 4.35).

2-(4-(Хлорметил)фенил)-4-пирролидин-1-ил-2,5,5-триэтил-2,5-дигидроимидазол-1оксил гидрохлорид (367)

К раствору 1.81 г (5.07 ммоль) тщательно высушенного нитроксильного радикала **365а** в 20 мл сухого хлороформа прибавляли 0.7 мл (5.1 ммоль) триэтиламина и 0.9 мл (11.7 ммоль) метансульфохлорида. Контроль за ходом реакции проводили с помощью TCX (sorbfil – SiO₂, элюент – CHCl₃–EtOH (100:1)). Через 2 часа растворитель удаляли при пониженном



давлении, прибавляли насыщенный водный раствор NaHCO₃ и эфир, экстрагировали целевое соединение в органическую фазу, туда же аккуратно прибавляли разбавленный водный раствор HCl до полного перехода окраски в водную фазу. Воду удаляли при пониженном давлении. Выход 78%. Светло-жёлтые кристаллы, $T_{nn.} = 199-202$ °C (эфир – изопропанол). Найдено, %: C, 60.30; H, 7.49; N, 10.28; Cl, 17.43. Вычислено для $C_{20}H_{30}N_3OCl_2$: C, 60.15; H, 7.57; N, 10.52; Cl, 17.75). $v_{max}(KBr)/cM^{-1}$ 3400, 2972, 2934, 2880, 2734 br, 2574, 1667, 1455, 1412, 1388, 1345, 1298, 1217, 1172, 1130, 1059, 931, 907, 823, 678. $\lambda_{max}(EtOH)/HM 222$ (Igε = 4.40).

По этой же методике был получен 2-(4-(Хлорметил)фенил)-4-диметиламин-1-ил-2-этил-

ċι

HCI

5,5-диметил-2,5-дигидроимидазол-1-оксил гидрохлорид (370)

Соединение выделено в виде полугидрата. Жёлтые кристаллы. Выход 63%. $T_{пл.} = 174-178^{\circ}$ С (эфир-изопропанол). Найдено, %: С, 54.64; H, 6.88; N, 11.81; Cl, 20.22. Вычислено для $C_{32}H_{50}N_6O_3Cl_4$: C: 54.24, H: 7.11, N: 11.86, Cl: 20.01. v_{max} (KBr)/см⁻¹ 2976 (C-H), 1681 (C=N), 678 (C-Cl). λ_{max} (EtOH)/нм 223 (lg ϵ = 4.48).

2-(4-(Формил)фенил)-4-пирролидин-1-ил-2,5,5-триэтил-2,5дигидроимидазол-1-оксил (371а)

Метод А. К раствору 0.4 г радикала 365а в 50 мл метанола прибавляли 4.0 г активированного диоксида марганца и СНО перемешивалди до исчезновения исходеного соединения по данным TCX (sorbfil – SiO₂, элюент – CHCl₃-EtOH (100:1)). Через 3 часа отфильтровывали окислитель. Растворитель из фильтрата удаляли при пониженном давлении, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем, элюент – CHCl₃–EtOH (100:1). Выход 85%. Жёлтые кристаллы, T_{пл} = 85°C с последующим разложением (хлороформ – гексан). Найдено, %: С, 70.20; Н, 8.15; N, 12.31. Вычислено для C₂₀H₂₈N₃O₂: C, 70.14; H, 8.24; N, 12.27. v_{max}(в тонком слое)/см⁻¹ 2853 (С-Н), 1696 (C=O), 1597 (C=N), 1568 (C=C). λ_{max}(EtOH)/HM 229 (lgε = 4.22), 253 (lgε = 4.26). Соединения 371b,с получены по этой же методике. Для 371с: Выход 79%. Жёлтые кристаллы, T_{пл.} = 102–103°С (хлороформ – гексан). Найдено, %: С, 68.20; Н, 8.32; N, 13.03. Вычислено для C₁₈H₂₆N₃O₂: C, 68.33; H, 8.28; N, 13.28. v_{max}(в тонком слое)/см⁻¹ 2857 (С-Н), 1693 (C=O), 1589 (C=N), 1564 (C=C). λ_{max} (EtOH)/нм 226 (lge = 4.23), 253 (lge = 4.29). Для **371b**: Выход 75%. Жёлтые кристаллы, T_{пл.} = 76–78°С (хлороформ – гексан). Найдено, %: С, 66.57; Н, 7.51; N, 14.64. Вычислено для С₁₆Н₂₂N₃O₂: С, 66.64; Н, 7.69; N, 14.57. v_{max}(в тонком слое)/см⁻¹ 2879 (С-Н), 1697 (С=О), 1599 (С=N), 1570 (С=С). λ_{max} (EtOH)/нм 226 (lge = 4.22), 251 (lg $\epsilon = 4.27$).

Метод Б. К раствору 0.5 г (1.5 ммоль) радикала **365а** в 10 мл хлороформа прибавляли 0.4 г (2.03 ммоль) хлорида 2,2,6,6-тетраметилооксопиперидиния. Через 2 часа по данным TCX (sorbfil – SiO₂, элюент – CHCl₃-EtOH (100:1)) в реакционной массе отсутствует исходный спирт. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Вещество выделяли хроматографией на колонке с силикагелем, элюент – CHCl₃-EtOH (100:1). Выход 87%.

2-(4-(Гидроксиминометил)фенил)-4-пирролидин-1-ил-2,5,5триэтил-2,5-дигидроимидазол-1-оксил (372а)

К раствору 0.26 г (0.72 ммоль) альдегида **371а** в 20 мл этанола добавляли раствор 0.05 г (0.72 ммоль) гидрохлорида гидроксиламина в минимальном объёме воды. Смесь интенсивно

перемешивали в течение трёх часов, контроль за ходом реакции вели по TCX (sorbfil – SiO₂, элюент – хлороформ). По окончании реакции растворитель удаляли при пониженном давлении, реакционную массу обрабатывали насыщенным водным раствором NaHCO₃, реэкстрагировали оксим 372а в органическую фазу хлороформом, экстракт осушали безволным Na_2SO_4 , растворитель удаляли, остаток перекристаллизовывали из смеси этилацетат-гексан. Выход оксима 372а 85%. Жёлтые кристаллы. Т_{пп} = 196–198°С. Найдено, %: С, 67.31; Н, 8.02; N, 15.40. Вычислено для C₂₀H₂₉N₄O₂: C, 67.20; H, 8.18; N, 15.67. v_{max}(KBr)/см⁻¹ 3396 уш. (OH), 2750 (C-H), 1600 (C=N), 1563 (C=C). λ_{max} (EtOH)/нм 228 (lgε = 4.30), 251 (lgε = 4.31). Соединения **372b.c** получены по этой же методике. Для **372с**: Выход 80%. Жёлтые кристаллы. Т_{пл.} = 167°С. Найдено, %: С, 65.11; Н, 8.30; N, 16.77. Вычислено для C₁₈H₂₇N₄O₂: С, 65.23; Н, 8.21; N, 16.90. ν_{max} (KBr)/см⁻¹ 3397 уш (OH), 2760 (С-Н), 1593 (С=N), 1552 (С=С). λ_{max} (EtOH)/нм 225 (lgε = 4.27), 253 (lgε = 4.25). Для **372b**: Выход 82%. Жёлтые кристаллы. T_{пл.} = 181°С. Найдено, %: С, 63.19; Н, 7.49; N, 18.55. Вычислено для C₁₆H₂₃N₄O₂: С, 63.34; Н, 7.64; N, 18.47. ν_{max}(KBr)/cm⁻¹ 3145 γIII (OH), 2975 (C-H), 1598 (C=N), 1502 (C=C). λ_{max}(EtOH)/HM 251 $(lg\epsilon = 3.99).$

2-(4-(Циано)фенил)-4-пирролидин-1-ил-2,5,5-триэтил-2,5-дигидроимидазол-1-оксил (373a)

К раствору 0.38 г (1.07 ммоль) оксима **372а** в 30 мл сухого хлороформа прибавляли 0.3 мл (2.48 ммоль) триэтиламина и маленькими порциями постепенно всыпали в реакционную смесь 0.20 г (1.07 ммоль) *п*-толуолсульфохлорида при интенсивном перемешивании. Контроль за ходом реакции вели по TCX (sorbfil



ŇОН

– SiO₂, элюент – хлороформ). Реакционную массу промывали насыщенным раствором NaCl и сушили безводным Na₂SO₄, растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток перекристаллизовывали из гексана. Выход 70%. Оранжевые кристаллы. $T_{n.r.} = 65-68^{\circ}$ C (гексан). Найдено, %: C, 70.66; H, 8.15; N, 16.32. Вычислено для C₂₀H₂₇N₄O: C, 70.76; H, 8.02; N, 16.50. v_{max} (KBr)/см⁻¹ 2811 (C-H), 2228 (C≡N), 1601 (C=N), 1561 (C=C).

 λ_{max} (EtOH)/нм 231 (lgε = 4.43). Соединения **373b,с** получены по этой же методике. Для **373c**: Выход 71%. Жёлтые кристаллы, T_{пл.} = 59–63°С (гексан). Найдено, %: C, 69.12; H, 8.01; N, 17.80. Вычислено для C₁₈H₂₅N₄O: C, 68.98; H, 8.04; N, 17.88. v_{max}(KBr)/см⁻¹ 2967 (C-H), 2228 (C≡N), 1601 (C=N), 1561 (C=C). λ_{max} (EtOH)/нм 228 (lgε = 4.34). Для **373b**: Выход 75%. Жёлтые кристаллы, T_{пл.} = 53°С с последующим разложением (гексан). Найдено, %: C, 67.22; H, 7.54; N, 19.80. Вычислено для C₁₆H₂₁N₄O: C, 67.34; H, 7.42; N, 19.63. v_{max}(KBr)/см⁻¹ 2975 (C-H), 2225 (C≡N), 1596 (C=N), 1558 (C=C). λ_{max} (EtOH)/нм 230 (lgε = 4.36).

2-(4-(Карбокси)фенил)-4-пирролидин-1-ил-2,5,5-триэтил-2,5дигидроимидазол-1-оксил (374а)

Метод А. К 25 мл 10% водного раствора NaOH прибавляли 0.242 г (0.71 ммоль) нитрила **373а** и кипятили в течение 20 суток. Убедившись в отсутствии исходного нитрила и



соответствующего амида с помощью TCX (sorbfil – SiO₂, элюент – EtOH), нейтрализовали реакционную смесь раствором HCl до pH = 6, экстрагировали целевую карбоновую кислоту хлороформом, органическую фазу сушили безводным MgSO₄, осушитель отфильтровывали на стеклянном фильтре, растворитель удаляли при пониженном давлении. Выход 70%. Соединение **374b** получено по этой же методике.

Метод Б. К раствору 0.5 г (1.5 ммоль) радикала **365а** в 10 мл хлороформа прибавляли 0.4 г (2.0 ммоль) хлорида 2,2,6,6-тетраметилооксопиперидиния **377**. Через 2 часа по данным TCX (sorbfil – SiO₂, элюент – CHCl₃–EtOH (100:1)) в реакционной массе отсутствует исходный спирт. В реакционную массу прибавляли 1.8 мл (17.4 ммоль) изоамилена, а затем раствор, содержащий 0.9 г (9.8 ммоль) хлорита натрия, 1.3 г (9.8 ммоль) дигидроортофосфата калия и 44 мл воды. При этом в реакционной массе образовывалась двухфазная система, перемешивание усиливали. Через 2 часа по данным TCX в реакционной массе отсутствует альдегид. Водную фазу отбрасывали, органическую встряхивали с насыщенным раствором Na₂CO₃, реэкстрагировали кислоту **374а** в органическую фазу добавлением малого объёма изопропанола, растворители удаляли при пониженном давлении. Твёрдый остаток хроматографировали на колонке с силикагелем, элюент – хлороформ–этанол (100:16). Выход 89%. Светло-жёлтые кристаллы. $T_{nл.} = 205.7-$ 206.9°C (этилацетат – изопропанол). Найдено, %: C, 66.85; H, 7.87; N, 11.71. Вычислено дляС₂₀H₂₈N₃O₃: C, 67.01; H, 7.87; N, 11.72. Для подтверждения строения вещества был записанспектр ЯМР ¹Н образца соединения**374а** $с добавлением тиофенола. <math>\delta_H(400 M\Gammaц; CDCl_3,$ CD₃OD) 0.78 (3H, τ, CH₃, Et, J = 7.3 Γц), 0.85 (3H, τ, CH₃, Et, J = 7.3 Γц), 0.95 (3H, τ, CH₃, Et, J = 7.3 Γц), 1.00 – 1.12 (2H, м, CH₂, Et), 1.36, 1.75 (2H, AB, CH₂, Et), 1.85 – 1.99 (2H, м, CH₂, Et), 2.00 (4H, м, 4CH₂, Pyrr), 7.66, 8.01 (4H, AA'BB', Ar). v_{max} (KBr)/cm⁻¹ 2974 (C-H), 1693 (C=O), 1591 (C=N), 1571 (C=C). λ_{max} (EtOH)/HM 232 (lgε = 4.41).

4-Оксо-4-(4-(1-(пирролидин-1-ил)-2,5,5-триэтил-2,5-дигидроимидазол-1-оксил-2ил)бензилокси)бутановая кислота (375)

К раствору 0.2 г (0.6 ммоль) спирта **365а** в 10 мл хлороформа прибавляли 0.15 г (1.5 ммоль) янтарного ангидрида и кипятили полученную смесь с дефлегматором в течение 2 часов. После охлаждения смесь встряхивали с водой, органический слой отделяли, сушили безводным сульфатом



натрия, растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученный твёрдый остаток растирали с эфиром, отфильтровывали, промывали эфиром на фильтре. Выход 80%. Жёлтые кристаллы, $T_{nn.} = 169^{\circ}$ C с последующим разложением. Найдено, %: C, 64.37; H, 7.52; N, 9.48. Вычислено для $C_{24}H_{34}N_3O_5$: C, 64.84; H, 7.71; N, 9.45. v_{max} (KBr)/см⁻¹ 2969 (C-H), 1731 (C=O эфир), 1587 (C=N), 1569 (C=O карбоксилат). λ_{max} (EtOH)/нм 220 (lg ϵ = 4.03).

2-(4-(4-(пирролидин-1-ил)-2,5,5-триэтил-2,5-дигидроимидазол-1-оксил-2ил)бензил)малоновая кислота (376)

К раствору 0.60 г (1.8 ммоль) альдегида **371а** в 15 мл бензола прибавляли 0.31 г (1.9 ммоль) диэтилмалоната, 0.03 г (0.4 ммоль) пиперидина и 0.06 г (0.5 ммоль) бензойной кислоты и кипятили с насадкой Дина-Старка и обратным



холодильником 12 часов, затем реакционную массу встряхивали с насыщенным водным раствором NaHCO₃, сушили органическую фазу безводным Na₂SO₄, растворитель удаляли, остаток растворяли в 10 мл этанола, охлаждали раствор до 0°С и прибавляли порциями 0.04 г (1 ммоль) боргидрида натрия при интенсивном перемешивании. Через 2 часа в реакционную смесь добавляли 10 мл этанола и 20 мл 1М водного раствора NaOH и перемешивали ещё 12 часов. Затем этанол удаляли при пониженном давлении, прибавляли 20% водный раствор H₂SO₄ до pH 5, экстрагировали продукт в хлороформ с небольшой добавкой изопропанола, органическую фазу осушали безводным Na₂SO₄, растворители удаляли, остаток хроматографировали на силикагеле, элюент – CHCl₃–EtOH (5:2). Содержащие целевое соединение фракции упаривали, остаток растирали с сухим

эфиром, кристаллический продукт отфильтровывали и промывали сухим эфиром. Выход 36%. Светло-жёлтые кристаллы, $T_{nn.} = 185^{\circ}$ С с последующим разложением (эфир). Найдено, %: C, 64.26; H, 7.54; N, 9.58. Вычислено для $C_{23}H_{32}N_3O_5$: C, 64.17; H, 7.49; N, 9.76. v_{max} (KBr)/см⁻¹ 2973 (C-H), 1726 (CO₂H), 1662, 1456 (CO₂⁻), 1594 (C=N). λ_{max} (EtOH)/нм 221 (lgε = 4.01).

Этил-4-(2,5,5-триэтил-4-пирролидин-1-ил-2,5-дигидроимидазол-1-оксил-2-ил)бензоат (379)

К суспензии 0.50 г (1.4 ммоль) кислоты **374а** в сухом хлороформе прибавляли 0.34 мл (4.2 ммоль) пиридина. Полученный раствор охлаждали в бане со льдом до 0°С и по каплям прибавляли 0.13 мл (1.8 ммоль) тионилхлорида. Реакционную массу интенсивно перемешивали в течение трёх



часов, затем прибавляли 1 мл абсолютного этанола и оставляли перемешиваться ещё 2 часа. Затем растворители удаляли, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем, элюент – хлороформ–этанол (200:1). Выход 65%. Жёлтые кристаллы, $T_{пл.} =$ 85–90°C (гексан). Найдено, %: C, 68.60; H, 8.10; N, 10.80. Вычислено для C₂₃H₃₂N₃O₃: C, 68.36; H, 8.35; N, 10.87). v_{max}(KBr)/см⁻¹ 2970 (C-H), 1718 (C=O), 1593 (C=N), 1571 (C=C). λ_{max} (EtOH)/нм 231 (lgε = 4.45).

2,5-диоксопирролидил-(2,5,5-триэтил-4-пирролидин-1-ил-2,5-дигидроимидазол-1оксил-2-ил)бензоат (380)

К суспензии 0.138 г (0.39 ммоль) кислоты **374а** в сухом хлороформе прибавляли 0.1 мл (1.2 ммоль) пиридина. Образующийся раствор охлаждали в бане со льдом до 0°С и по каплям прибавляли 0.03 мл (0.4 ммоль) тионилхлорида. Реакционную массу интенсивно перемешивали в течение трёх часов, затем всыпали навеску 0.044 г (0.39 ммоль) *N*-гидроксисукцинимида и оставляли перемешиваться ещё на



час. Растворители удаляли при пониженном давлении, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем, элюент – хлороформ–этанол (100:1). Выход 58%. Жёлтые кристаллы, $T_{nn.} = 107-108^{\circ}$ С (эфир-гексан). Найдено, %: C, 63.09; H, 6.86; N, 11.92. Вычислено для $C_{23}H_{32}N_3O_3$: C, 63.28; H, 6.86; N, 12.30. v_{max} (KBr)/см⁻¹ 2974 (C-H), 1774 (C=O

гидроксисукцинимид), 1743 (C=O ангидрид), 1591 (C=N), 1571 (C=C). λ_{max}(EtOH)/нм 235 (lgε = 4.41).

2-Аллил-5,5-диметил-4-пирролидин-1-ил-2-этил-2,5-дигидроимидазол-1-оксил (386)

К суспензии 1 г (4.8 ммоль) амидина **384** в безводном ТГФ при интенсивном перемешивании в токе аргона прибавляли на протяжении 3 часов эфирный раствор аллилмагнийхлорида, приготовленный из 1.1 г (14.4 ммоль) аллилхлорида и 360 мг (15 ммоль) магния. Реакционную массу оставляли на ночь без разложения, затем разлагали водой и



оставляли на воздухе до завершения окисления гидроксиламина в нитроксильный радикал. Затем раствор декантировали, неорганический остаток промывали этилацетатом с небольшой добавкой изопропанола, объединённые органические фракции сушили безводным Na₂SO₄, продукт выделяли хроматографией на силикагеле, элюент – CHCl₃– EtOH (100:2). После откачивания на форвакуумном насосе радикал затвердел. Выход 40%. Жёлтые кристаллы, $T_{пл.} = 55-57^{\circ}$ C (гексан). Найдено, %: C, 67.22; H, 10.23; N, 16.88. Вычислено для C₁₄H₂₄N₃O: C, 67.16; H, 9.66; N, 16.78. $\delta_{\rm H}$ (400 МГц; CD₃OD, N₂D₄)/м.д. 0.91 (3H, т, J = 7 Гц, CH₃(Et)), 1.47 (6H, д, J = 2.2 Гц, 2xCH₃), 1.60 – 1.83 (2H, м, CH₂(Et)), 2.01 (4H, м, CH₂-CH₂ (пирролидин)), 2.39 – 2.63 (2H, м, **CH₂-CH=CH₂**), 3.56 (4H, синглет, CH₂-N-CH₂), 5.08 (2H, м, **CH₂=CH**), 5.97 (1H, ддт, J = 7 Гц, 10.7 Гц, 17.2 Гц, CH₂=**CH**). v_{max} (KBr)/см⁻¹ 2975 (C-H), 1645 (C=C), 1590 (C=N). λ_{max} (EtOH)/нм: 225 (lgε = 4.17)

2-(3-Гидроксипропил)-5,5-диметил-4-пирролидин-1-ил-2-этил-2,5дигидроимидазол-1-оксил (389)

Метод А. К раствору 400 мг (1.6 ммоль) радикала **386** в 10 мл безводного ТГФ при перемешивании в токе аргона прибавляли 8 мл (4.1 ммоль) 0.5М раствора 9-борабицикло[3.3.1]нонана в ТГФ при комнатной температуре. Перемешивали в течение 4 часов, наблюдали практически полное обесцвечивание реакционной массы. Затем раствор охлаждали до 0°С, подачу аргона прекращали и прибавляли 10 мл



предварительно охлаждённого (0°С) 20% водного раствора NaOH и 3 мл также охлаждённого (0°С) 30% раствора H_2O_2 по каплям, избегая бурной реакции и чрезмерного разогрева. Перемешивали ещё час, затем из образовавшейся двухфазной системы отбирали органическую фазу, сушили безводным Na₂CO₃, растворитель удаляли при пониженном давлении, остаток откачивали на форвакуумном насосе, затем растворяли в хлороформе с

добавкой изопропанола, в раствор прибавляли небольшое количество безводного Na₂CO₃ и оставляли на воздухе для окисления в нитроксильный радикал. Целевой спирт выделяли хроматографией на силикагеле, элюент – CHCl₃–EtOH (100:4). Выход 35%.

Метод Б. К раствору 400 мг (1.6 ммоль) радикала **392** в 10 мл этанола при перемешивании и охлаждении до 0°С порциями прибавляли 60 мг (1.6 ммоль) NaBH₄ в течение 30 мин. Реакционную смесь перемешивали ещё 1 ч, контроль за ходом реакции проводили по TCX (sorbfil – SiO₂, элюент – CHCl₃–EtOH (25:1)). Убедившись в отсутствии исходного альдегида, неорганический остаток отфильтровывали, растворитель удаляли при пониженном давлении, продукт выделяли хроматографией на силикагеле, элюент – CHCl₃–EtOH (25:1). Выход 72%. Жёлтое масло, продукт выделен в виде гидрохлорида. Найдено, %: C, 55.69; H, 8.72; N, 13.45; Cl, 11.43. Вычислено для C₁₄H₂₇ClN₃O₂: C, 55.16; H, 8.93; N, 13.78; Cl, 11.63. $\delta_{\rm H}$ (400 МГц; CD₃OD, N₂D₄)/м.д. 0.94 (3H, триплет, J = 7.2 Гц, CH₃(Et)), 1.43 (6H, синглет, 2xCH₃), 1.53 – 1.92 (6H, мультиплет, 3xCH₂), 1.98 (4H, мультиплет, CH₂-CH₂ (пирролидин)), 3.52 (4H, синглет, CH₂-N-CH₂), 3.57 (2H, уширенный синглет, CH₂OH). $v_{\rm max}$ (в тонком слое)/см⁻¹: 3386 (уш., OH), 2971 (C-H), 1592 (C=N). $\lambda_{\rm max}$

По методу А был получен 2-(5-Гидроксипентил)-5,5диметил-4-пирролидин-1-ил-2-этил-2,5-дигидроимидазол-1-оксил (388)

Выход 42%. Жёлтые кристаллы, T_{пл}. = 68–73°С (эфир). Найдено, %: C, 65.17; H, 10.56; N, 14.08. Вычислено для C₁₆H₃₀N₃O₂: C, 64.83; H, 10.20; N, 14.18. v_{max}(KBr)/см⁻¹: 3261 (уш., OH), 2929 (C-H), 1593 (C=N). λ_{max} (EtOH)/нм: 225 (lgε = 4.1)

3-(5,5-Диметил-4-пирролидин-1-ил-2-этил-2,5дигидроимидазол-1-оксил-2-ил)пропил-1*Н*-имидазол-1-карбоксилат (391)

К раствору 114 мг (0.43 ммоль) спирта **389** в 5 мл сухого CHCl₃ прибавляли 80 мг (0.49 ммоль) карбонилдиимидазола. Через 24 ч с помощью TCX (Al₂O₃ – CHCl₃) наблюдали отсутствие исходного спирта в реакционной массе, раствор встряхивали с насыщенным водным раствором NaCl для удаления имидазола и избытка ацилирующего агента, органическую фракцию сушили безводным Na₂SO₄,



растворитель удаляли при пониженном давлении. Указанные операции позволили выделить продукт без дополнительной очистки. Выход 90%. Жёлтое масло состава 3 молекулы целевого соединения – 1 молекула HCl. Найдено, %: C, 57.78; H, 7.56; N, 18.17; Cl, 3.07. Вычислено для $C_{54}H_{85}ClN_{15}O_9$: C, 57.71; H, 7.62; N, 18.70; Cl, 3.15. v_{max} (в тонком слое)/см⁻¹: 3118 (NH), 2971 (C-H), 1760 (C=O), 1592 (C=N). λ_{max} (EtOH)/нм: 223 (lgε = 4.17)

По этой же методике был получен 5-(5,5-Диметил-4-пирролидин-1-ил-2-этил-2,5дигидроимидазол-1-оксил-2-ил)пентил-1*Н*-имидазол-1-карбоксилат (390)

Продукт выделяли хроматографией на силикагеле, элюент – CHCl₃– EtOH (50:1). Выход 80%. Жёлтое масло. Найдено, %: C, 61.30; H, 8.26; N, 17.70. Вычислено для $C_{20}H_{32}N_5O_3$: C, 61.51; H, 8.26; N, 17.93. v_{max} (в тонком слое)/см⁻¹: 3118 (NH), 2972 (C-H), 1762 (C=O), 1593 (C=N). λ_{max} (EtOH)/нм: 226 (lgε = 3.99).

3-(5,5-Диметил-4-пирролидин-1-ил-2-этил-2,5-дигидроимидазол-1-оксил-2ил)пропил-(3-N,N-диэтиламино)пропилкарбамат (395)

К раствору 126 мг (0.35 ммоль) соединения **391** в 5 мл сухого эфира прибавляли 50 мг (0.38 ммоль) N,Nдиэтилпропилендиамина. Через 24 часа растворитель удаляли при пониженном давлении, остаток хроматографировали на Al₂O₃, элюент – хлороформ. Выход 60%, жёлтое масло. Найдено, %: С, 62.21; H, 10.01; N, 16.51. Вычислено для $C_{22}H_{42}N_5O_3$: C, 62.23; H, 9.97; N, 16.49. v_{max} (в тонком слое)/см⁻¹: 3336 (NH), 2969 (C-H), 1718 (C=O), 1593 (C=N).

5,5-Диметил-2-(пент-4-енил)-4-пирролидин-1-ил-2-этил-2,5дигидроимидазол-1-оксил (385)

 λ_{max} (EtOH)/нм: 225 (lgε = 4.19)

Ô

К раствору 1 г (4.8 ммоль) амидина **384** в 10 мл сухого ТГФ при интенсивном перемешивании в токе аргона медленно прибавляли эфирный раствор пент-4-енилмагнийбромида, приготовленный из 335 мг (14 ммоль) магния и 1.6 г (12 ммоль) 5-бромпентена. Реакционную массу перемешивали в течение 4 часов и оставляли на ночь без разложения, затем разлагали водой, оставляли реакционную массу на воздухе до завершения окисления гидроксиламина в нитроксильный радикал. Затем раствор декантировали, неорганический остаток промывали эфиром с небольшой добавкой этанола, объединённые органические фракции сушили безводным Na₂SO₄, растворители удаляли при пониженном давлении, остаток хроматографировали на Al₂O₃, элюент – гексан–хлороформ (2:1). Выход 70%. Жёлтое масло. Найдено, %: C, 68.93; H, 9.80; N, 15.00. Вычислено для C₁₆H₂₈N₃O: C, 69.02; H, 10.14; N, 15.09. v_{max} (в тонком слое)/см⁻¹: 2973 (C-H), 1639 (C=C), 1594 (C=N). λ_{max} (EtOH)/нм: 225 (lgε = 4.19).

4-(5,5-Диметил-4-пирролидино-2-этил-2,5-дигидроимидазол-1-оксил-2-ил)бутановая кислота (393)

К раствору 400 мг (1.4 ммоль) алкенилнитроксида **385** в 20 мл ТГФ прибавляли ~ 30 мг (0.4 ммоль) тетраоксида осмия, а спустя 10 минут – 1.77 г (5.8 ммоль) оксона. Перемешивали реакционную массу 3 часа, затем прибавляли 10 г (63 ммоль) К₂SO₃ и перемешивали ещё час. Растворитель удаляли, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем, элюент –

 $\stackrel{1}{\circ}$

ЕtOH. Выход 21%. Жёлтое масло. М⁺ (расч./эксп.) 296.1969/296.1972. ν_{max}(в тонком слое)/см⁻¹: 2977 (С-Н), 1664 (С=О), 1592 (С=N). λ_{max} (EtOH)/нм: 225 (lgε = 4.19).

2-(2-(1,3-Диоксолан-2-ил)этил)-5,5-диметил-2-(пент-4-енил)-4пирролидин-1-ил-2-этил-2,5-дигидроимидазол-1-оксил (387)

К раствору 0.85 г (4.0 ммоль) амидина **384** в 20 мл сухого эфира и 6 мл сухого ТГФ при интенсивном перемешивании в токе аргона медленно прибавляли раствор 2-(1,3-диоксолан-2-

ил)этилмагнийбромида, приготовленный из 0.67 г (28.0 ммоль) магния и 4.3 г (24.0 ммоль) 2-(1,3-диоксолан-2-ил)этилбромида в 20 мл сухого ТГФ. Реакционную массу перемешивали в течение 5 часов и оставляли на ночь без разложения, затем разлагали водой, оставляли реакционную массу на воздухе до завершения окисления гидроксиламина в нитроксильный радикал. Затем раствор декантировали, неорганический остаток промывали эфиром с небольшой добавкой этанола, объединённые органические фракции сушили безводным Na₂SO₄, растворители удаляли при пониженном давлении, остаток хроматографировали на Al₂O₃, элюент – хлороформ. Выход 90%. Жёлтое масло. Найдено, %: C, 62.08; H, 9.21; N, 13.43. Вычислено для C₁₆H₂₈N₃O₃: C, 61.91; H, 9.09; N, 13.54. v_{max} (в тонком слое)/см⁻¹: 2972 (C-H), 1593 (C=N), 1143 (C-O). λ_{max} (EtOH)/нм: 225 (lgε = 3.90).

3-(5,5-диметил-4-(пирролидин-1-ил)-2-этил-2,5дигидроимидазол-1-оксил-2-ил)пропаналь (392)

К раствору 0.25 г (0.8 ммоль) радикала **387** в 4 мл этанола прибавляли раствор 0.18 г (2.0 ммоль) щавелевой кислоты в 6 мл воды. Реакционную смесь нагревали до 75°C в конической колбе с

дефлегматором при интенсивном перемешивании в течение 3 часов, затем охлаждали до комнатной температуры, этанол удаляли при пониженном давлении, прибавляли 10 мл насыщенного водного раствора КНСО₃ и экстрагировали продукт хлороформом с небольшой добавкой изопропанола. Органическую фазу сушили безводным сульфатом натрия, растворитель удаляли, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем, элюент – CHCl₃–EtOH (50:1). Выход 75%. Жёлтое масло. Найдено, %: C, 63.08; H, 9.18; N, 15.63. Вычислено для C₁₄H₂₄N₃O₂: C, 63.13; H, 9.08; N, 15.78. v_{max}(в тонком слое)/см⁻¹: 2972 (C-H), 1720 (C=O), 1593 (C=N). λ_{max} (EtOH)/нм: 225 (lgε = 4.16).

3-(5,5-диметил-4-(пирролидин-1-ил)-2-этил-2,5-дигидроимидазол-1-оксил-2ил)пропионовая кислота (394)

К охлаждённому до 0°С раствору 0.2 г (0.8 ммоль) альдегида **392** в 10 мл ацетонитрила прибавляли 1 мл (9.0 ммоль) изоамилена, а затем раствор, содержащий 0.48 г (5.3 ммоль) NaClO₂ и 0.71 г (5.3 ммоль) KH₂PO₄ в 20 мл воды. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов при охлаждении смесью снега и NaCl. Контроль за



ходом реакции проводили по TCX (sorbfil – SiO₂, элюент – CHCl₃–EtOH (50:1)). Ацетонитрил удаляли при пониженном давлении, из водной фазы экстрагировали продукт хлороформом с небольшой добавкой изопропанола трижды, объединённые экстракты сушили безводным Na₂SO₄, растворитель удаляли, остаток хроматографировали на силикагеле, элюент – хлороформ–этанол (5:2). Выход 57%. Жёлтое масло. M⁺ (расч./эксп.) 282.1812/282.1811. v_{max}(в тонком слое)/см⁻¹: 2973 (C-H), 1729 (C=O), 1591 (C=N). λ_{max} (EtOH)/нм: 223 (lgε = 4.04).



4-(1,3-диоксолан-2-ил)-N-метилбензиламин (402)

К раствору 10 г (74.6 ммоль) терефталевого альдегида и 5 г (80.6 ммоль) этиленгликоля в 175 мл толуола прибавляли 500 мг (2.6 ммоль) моногидрата птолуолсульфокислоты. Полученную суспензию кипятили с насадкой Дина-Старка и обратным холодильником при интенсивном перемешивании 4 часа. Затем реакционную смесь встряхивали с насыщенным водным раствором NaHCO₃, сушили Na₂CO₃, растворитель удаляли при пониженном давлении и NH растворяли в 20 мл насыщенного метиламином метанола. Образовавшийся раствор прибавляли к предварительно выдержанному при интенсивном перемешивании в течение 10 минут раствору 14 мл (47 ммоль) тетраизопропилата титана в 30 мл насыщенного метиламином метанола. Образовавшуюся смесь перемешивали в течение 5 часов, затем аккуратно небольшими порциями прибавляли 1.34 г (33.6 ммоль) NaBH₄. Перемешивали ещё 2 часа, затем реакционную массу гасили 7 мл воды. Из образовавшейся смеси удаляли растворители при пониженном давлении, к остатку добавляли насыщенный водный раствор NaCl, продукт реакции экстрагировали в эфир, эфирные фракции сушили твёрдой NaOH. Амин выделяли хроматографией на силикагеле, элюент – эфир–этанол (10:1). Выход по итогам двух стадий 85%. Бесцветное масло, твердеющее при замораживании. Найдено, %: С, 67.84; Н, 7.91; N, 6.64. Вычислено для С₁₁H₁₅NO₂: C, 68.37; H, 7.82; N, 7.25. $\delta_{\rm H}$ (400 МГц; CDCl₃)/м.д.: 2.38 (3H, синглет, CH₃), 3.70 (2H, синглет, N-CH₂), 3.95 – 4.09 (4H, мультиплет, -O-CH₂-CH₂-O-), 5.75 (1H, с, O-CH-O), 7.29, 7.38 (4H, AA'BB', C₆H₄)), δ_C (75 MΓμ; CDCl₃) 35.77 (N-CH₃), 55.56 (N-CH₂), 65.06 (O-CH₂-CH₂-O), 103.44 (O-CH-O), 126.31 (CH-C-CH₂NHCH₃), 127.89 (CH-C-CH), 136.32 (C-СH₂NHCH₃), 141.10 (С-СН). v_{max}(в тонком слое)/см⁻¹: 3325 (N-H), 1082 (О-С-О). λ_{max} $(EtOH)/HM: 210 (lg\epsilon = 3.94), 260 (lg\epsilon = 2.36).$

5-((4-(1,3-Диоксолан-2-ил)бензил)(метил)амино)-4,4-диметил-2-(4-пиридил)-4*H*имидазол-3-оксид (403)

К раствору 2.98 г (13.9 ммоль) 4,4-диметил-2-(4-пиридил)-5циано-4*H*-имидазол-3-оксида **399** в 25 мл сухого ТГФ прибавляли 6.72 г (34.8 ммоль) 4-(1,3-диоксолан-2-ил)-N-метилбензиламина **402**. Через 24 часа растворитель удаляли при пониженном давлении, остаток растирали с 1-2 мл эфира и переосаждали из



ацетонитрила. Выход 75%. Грязно-жёлтые кристаллы. $T_{nn.} = 160^{\circ}$ C с последующим разложением. Найдено, %: C, 65.81; H, 6.25; N, 14.41. Вычислено для $C_{21}H_{24}N_4O_3$: C, 66.30;

H, 6.36; N, 14.73. $\delta_{\rm H}$ (400 МГц; CDCl₃)/м.д. 1.66 (6H, c, 2xCH₃), 3.06 (3H, c, N-CH₃), 3.86 – 4.16 (4H, мультиплет, O-CH₂-CH₂-O), 4.77 (2H, уширенный синглет, N-CH₂-Ar), 5.75 (1H, c, O-CH-O), 7.26, 7.46 (4H, AA'BB', C₆H₄)), 8.46, 8.70 (4H, AA'BB', Py). $\delta_{\rm C}$ (75 МГц; CDCl₃) 21.50 (2 x Me), 35.22 (N-CH₃), 53.11 (N-CH₂), 65.00 (O-CH₂-CH₂-O), 75.73 (Me₂C), 102.82 (O-CH-O), 121.00 (3,5-Py), 126.77 (уш., CH (C₆H₄)), 133.86 (Py, *unco*), 136.36 (C-CH₂NCH₃), 137.47 (C-CH), 144.67 (C=N→O), 149.82 (2,6-Py), 172.33 (C=N). $\nu_{\rm max}$ (KBr)/cm⁻¹: 1597 (C=N), 1082 (O-C-O). $\lambda_{\rm max}$ (EtOH)/HM: 263 (lgε = 4.30), 389 (lgε = 3.78).

4-((4-(1,3-Диоксолан-2-ил)бензил)(метил)амино)-5,5-диметил-2-(4-пиридил)-2-этил-2,5-дигидроимидазол-1-оксил (404)

К суспензии 1 г (2.6 ммоль) нитрона **403** в 15 мл сухого ТГФ при интенсивном перемешивании в атмосфере аргона прикапывали эфирный раствор этилмагнийбромида, приготовленный из 630 мг (26 ммоль) магния и 2.73 г (25 ммоль) этилбромида в 35 мл сухого эфира. По окончании прибавления реактива Гриньяра смесь



ö

перемешивали 1 час, затем аккуратно разлагали водой. В образовавшуюся суспензию всыпали 5 г (57.5 ммоль) катализаторного диоксида марганца, контролировали ход окисления гидроксиламина в нитроксильный радикал с помощью TCX (сорбент - SiO₂, элюент – CHCl₃–EtOH (100:3)). Убедившись в завершении окисления, MnO₂ отфильтровывали на бумажном фильтре, осадок тщательно промывали хлороформом и метанолом, растворители удаляли при пониженном давлении, продукт реакции выделяли хроматографией на силикагеле, элюент – CHCl₃–EtOH (100:3). Выход 68%, продукт выделен в виде гидрохлорида. Жёлтое масло. Найдено, %: C, 62.18; H, 6.83; N, 12.48; Cl, 6.70. Вычислено для C₂₃H₃₀ClN₄O₃: C, 61.94; H, 6.78; N, 12.56; Cl, 6.95. v_{max}(в тонком слое)/см⁻¹: 1593 (C=N), 1082 (O-C-O). λ_{max} (EtOH)/нм: 216 (Igε = 4.34).

4-((4-Формилбензил)(метил)амино)-5,5-диметил-2-(4-пиридил)-2этил-2,5-дигидроимидазол-1-оксил (405)

Раствор 1.8 г (4.4 ммоль) радикала **404** в 15 мл 0.5М HCl при интенсивном перемешивании кипятили с обратным холодильником, снабжённым хлоркальциевой трубкой в течение 4 часов, затем

раствор остужали до комнатной температуры и осторожно всыпали твёрдый Na₂CO₃ до прекращения выделения газа. Продукт экстрагировали хлороформом с добавкой изопропанола (20 мл CHCl₃ + 1 мл *i*-PrOH) трижды, экстракт сушили Na₂CO₃,

растворитель удаляли при пониженном давлении, целевой альдегид выделяли хроматографией на силикагеле, элюент – хлороформ. Выход 71%, жёлтое масло. Найдено, %: C, 68.73; H, 6.88; N, 14.92. Вычислено для $C_{21}H_{25}N_4O_2$: C, 69.02; H, 6.90; N, 15.33. v_{max} (в тонком слое)/см⁻¹: 1701 (C=O), 1593 (C=N). λ_{max} (EtOH)/нм: 252 (lg ϵ = 4.29).

4-((4-(Гидроксиметил)бензил)(метил)амино)-5,5-диметил-2-(4-пиридил)-2-этил-2,5дигидроимидазол-1-оксил (407)

К раствору 511 мг (1.4 ммоль) альдегида **405** в 20 мл этанола при интенсивном перемешивании прибавляли 54 мг (1.4 ммоль) NaBH₄ небольшими порциями в течение часа. Убедившись в отсутствии исходного альдегида с помощью TCX (сорбент – SiO₂, элюент – AcOEt), растворитель удаляли при пониженном давлении,



остаток хроматографировали на силикагеле, элюент – этилацетат. Выход 60%, жёлтые кристаллы состава 3 молекулы спирта – 2 молекулы воды. $T_{пл.} = 147-148$ °C (эфир). Найдено, %: C, 66.31; H, 7.12; N, 14.55. Вычислено для $C_{63}H_{85}N_{12}O_8$: C, 66.47; H, 7.53; N, 14.76. v_{max} (KBr)/см⁻¹: 3178 (O-H), 1595 (C=N). λ_{max} (EtOH)/нм: 220 (lgε = 4.30).

4-((4-Карбоксибензил)(метил)амино)-5,5-диметил-2-(4-пиридил)-2-этил-2,5дигидроимидазол-1-оксил (406)

К охлаждённому с помощью ледяной бани раствору 583 мг (1.6 ммоль) альдегида **405** в 20 мл CHCl₃ приливали 1.33 г (19.2 ммоль) изоамилена, затем прибавляли раствор 1.02 г (11.2 ммоль) NaClO₂ и 1.50 г (11.2 ммоль) KH₂PO₄ в 50 мл H₂O. Реакционную массу перемешивали в течение 2 часов. Из образовавшейся



двухфазной системы отбирали органическую фракцию, из водной экстрагировали продукт хлороформом с добавкой изопропанола (20 мл CHCl₃ + 1 мл *i*-PrOH) дважды, затем объединённые органические фазы дважды промыли насыщенным водным раствором NaCl и сушили Na₂SO₄. Карбоновую кислоту **406** выделяли хроматографией на силикагеле, элюент – AcOEt–EtOH (10:1). Выход 47%, жёлтые кристаллы состава 3 молекулы кислоты – 2 молекулы этанола. $T_{nn.} = 204^{\circ}$ C с последующим разложением (эфир–этанол). Найдено, %: C, 65.12; H, 6.42; N, 13.12. Вычислено для C₆₇H₈₇N₁₂O₁₁: C, 65.08; H, 7.09; N, 13.59. v_{max} (KBr)/см⁻¹: 2474 (O-H), 1708 (C=O), 1597 (C=N).

4-((4-(Хлорметил)бензил)(метил)амино)-5,5-диметил-2-(4пиридил)-2-этил-2,5-дигидроимидазол-1-оксил гидрохлорид (409)

К раствору 275 мг (0.75 ммоль) спирта **407** в 15 мл сухого СНСІ₃ прибавляли 172 мг (1.5 ммоль) метансульфохлорида при

интенсивном перемешивании. Затем по каплям прибавляли 2.43 г (2.4 ммоль) триэтиламина. Через 4 часа наблюдали по TCX (сорбент – SiO₂, элюент – CHCl₃ – EtOH (100:2)) отсутствие исходного спирта. Реакционную массу промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃, органическую фазу сушили Na₂SO₄, растворитель удаляли при пониженном давлении, продукт хроматографировали на силикагеле, элюент: CHCl₃ – EtOH (100:2). Полученный после хроматографии остаток растворяли в эфире и прибавляли 10 мл 1М раствора HCl до полного перехода окраски в водную фазу. Воду удаляли при пониженном давлении. Выход 13%. Жёлтая стеклообразная масса состава 1 молекула целевого соединения – 2 молекулы воды – 3 молекулы HCl. Найдено, %: C, 47.57; H, 6.00; N, 10.36; Cl, 25.86. Вычислено для $C_{21}H_{33}Cl_4N_4O_3$: C, 47.47; H, 6.26; N, 10.55; Cl, 26.69. v_{max} (KBr)/см⁻¹: 3412 (O-H), 1666 (C=N). λ_{max} (EtOH)/нм: 222 (lgε = 4.71)

2,5-Диоксопирролидин-1-ил 4-(((5,5-диметил-2-(4-пиридил)-2-этил-2,5дигидроимидазол-1-оксил)(метил)амино)метил)бензоат (408)

К суспензии 228 мг (0.6 ммоль) кислоты **406** в сухом хлороформе прибавляли 0.24 мл (3 ммоль) пиридина. Образующийся раствор охлаждали в бане со льдом до 0°С и по каплям прибавляли 0.09 мл (1,2 ммоль) тионилхлорида. Реакционную массу интенсивно перемешивали в течение трёх часов, затем прибавляли навеску 138 мг (1,2 ммоль) *N*-гидроксисукцинимида и перемешивали ещё сутки.



CI

HCI

Растворитель удаляли при пониженном давлении, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем, элюент: хлороформ – этанол (100:2). Выход 40%. Выделены жёлтые кристаллы гидрохлорида 408. $T_{пл.} = 58^{\circ}$ С с последующим разложением (эфиргексан). Найдено, %: C, 58.42; H, 5.47; N, 13.25; Cl, 6.56. Вычислено для C₂₅H₂₉ClN₅O₅: C, 58.31; H, 5.68; N, 13.60; Cl, 6.88. v_{max} (KBr)/см⁻¹ 2976 (C-H), 1770 (C=O гидроксисукцинимид), 1741 (C=O ангидрид), 1593 (C=N). λ_{max} (EtOH)/нм: 239 (lgε = 4.25)

выводы

1. Показано, что лёгкость циклизации 2-(пент-4-енил)-4*H*-имидазол-3-оксидов по типу внутримолекулярного 1,3-диполярного циклоприсоединения зависит от размера заместителей в положении 4: 4,4-диметильные производные легко образуют соответствующие циклоаддукты, для 4,4-диэтильных производных не удаётся достичь удовлетворительной глубины превращения.

2. Исследована возможность синтеза нитроксильных радикалов ряда 4-амино-2,5дигидроимидазол-1-оксила, содержащих гидрофильные фрагменты в боковой цепи через взаимодействие 5,5-диалкиламино-4*H*-имидазол-3-оксидов с реактивами Гриньяра. Показано, что ЭТОТ метод позволяет получать нитроксильные радикалы С гидроксигруппами, 1,3-диоксолановым фрагментом или терминальным этиленовым фрагментом в боковой цепи, которые затем могут быть превращены в различные функциональные производные с сохранением нитроксильной группы. В результате синтезирован набор новых водорастворимых спиновых зондов, обладающих рНзависимым спектром ЭПР, в том числе, чувствительных к изменениям кислотности в физиологически важном диапазоне (pH $6 \div 8$).

3. Модификацией 4-амино-2,5-дигидроимидазол-1-оксилов, содержащих гидроксильные или карбоксильные группы, впервые получены ацилирующие pHчувствительные спиновые метки, пригодные для ковалентного связывания, например, с аминогруппами.

4. Впервые получены алкилирущие pH-чувствительные спиновые метки с pK около 7. Показано, что присоединение активной алкилирующей группы к 4-амино-2,5дигидроимидазол-1-оксилам через жёсткий *пара*-фениленовый фрагмент позволяет избежать внутримолекулярного алкилирования и обеспечивает устойчивость спиновых меток при хранении и удобство их применения.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Stable Radicals: Fundamentals and Applied Aspects of Odd-Electron Compounds. / Ed. Robin Hicks – John Wiley & Sons. – 2010. – 606 P.

2. Nitroxides. Applications in Chemistry, Biomedicine, and Materials Science. / Likhtenshtein, G. I. et al. – WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA. – Weinheim. – 2008. – 441 P.

3. Nitroxides: Theory, experiment and applications. / Ed. A. I. Kokorin – InTech. – 2012. – 443 P.

4. Synthetic Chemistry of Stable Nitroxides. / Volodarsky, L.B., Reznikov, V.A., Ovcharenko, V.I. – CRC Press. – 1993. – 240 P.

5. Potapenko, D.I., Foster, M.A., Lurie, D.J., Kirilyuk, I.A., Hutchison, J.M.S., Grigor'ev, I.A., Bagryanskaya, E.G., Khramtsov, V.V. Real-time monitoring of drug-induced changes in the stomach acidity of living rats using improved pH-sensitive nitroxides and low-field EPR techniques. // J. Magn. Reson. – 2006. – V. 182. – Issue 1. – P. 1 – 11.

6. Khramtsov, V.V. Biological Imaging and Spectroscopy of pH. // Curr. Organic Chem. – 2005. – №9. – P. 909 – 923.

7. Nitroxide spin labels – reactions in biology and chemistry. / Kocherginsky N., Swartz H. – Boca Raton, FL. – CRC Press. – 1995. – P. 153 – 173.

8. Khramtsov, V.V., Volodarsky, L.B. Use of imidazoline nitroxides in studies of chemical reactions: ESR measurements of the concentration and reactivity of protons, thiols and nitric oxide. // Biological Magnetic Resonance. – 1998. – Vol. 14. – Berliner, L. J., Ed. – Plenum Press: New York. – P. 109.

9. Kirilyuk, I. A., Bobko, A. A., Grigor'ev, I. A., Khramtsov, V. V. Synthesis of the tetraethyl substituted pH-sensitive nitroxides of imidazoline series with enhanced stability towards reduction. // Org. Biomol. Chem. – $2004. - N_{2}2. - P. 1025 - 1030.$

10. Voinov, M.A., Polienko, J.F., Schanding, T., Bobko, A.A., Khramtsov, V.V., Gatilov, Yu.V., Rybalova, T.V., Smirnov, A.I., Grigor'ev, I.A. Synthesis, Structure, and X-Band (9.5 GHz) EPR Characterization of the New Series of pH-Sensitive Spin Probes: N,N-

Disubstituted 4-Amino-2,2,5,5-tetramethyl-3-imidazoline 1-Oxyls. // J. Org. Chem. – 2005. – №70. – P. 9702 – 9711.

11. Voinov, M.A., Ruuge, A., Reznikov, V.A., Grigor'ev, I.A., Smirnov, A.I. Mapping Local Protein Electrostatics by EPR of pH-Sensitive Thiol-Specific Nitroxide. // Biochemistry – 2008. – V.47. – P. 5626 – 5637.

12. Smirnov, A.I., Ruuge, A., Reznikov, V.A., Voinov, M.A., Grigor'ev, I.A. Site-Directed Electrostatic Measurements with a Thiol-Specific pH-Sensitive Nitroxide: Differentiating Local pK and Polarity Effects by High-Field EPR. // J. Am. Chem. Soc. – 2004. – N 2126. – P. 8872 – 8873.

13. Voinov, M.A., Smirnov, A.I. Spin labels and spin probes for measurements of local pH and electrostatics by EPR. // Electron Paramag. Reson. – 2011. – №22. – P. 71 – 106.

14. Mobius, K., Savitsky, A., Wegener, C., Plato, M., Fuchs, M., Schnegg, A., Dubinskii, A.A., Grishin, Y.A., Grigor'ev, I.A., Kuhn, M., Duche, D., Zimmermann, H., Steinhoff, H.-J. Combining high-field EPR with site-directed spin labeling reveals unique information on proteins in action. // Magn. Reson. Chem. – 2005. – V.43. – S4 – S19.

15. Goti, A., Cicci, S., Mannucci, V., Cardona, F., Guarna, F., Merino, P., Tejero, T. Iterative Organometallic Addition to Chiral Hydroxylated Cyclic Nitrones: Highly Stereoselective Syntheses of α, α' - and α, α -Substituted Hydropyrrolidines. // Organic Letters. – 2003. – V.5. – No22. – P. 4235 – 4238.

16. 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. – No6. – P. 2094 – 2102.

17. Aurich, H.G. Nitroxides. In: The Chemistry of Functional Groups. Supplement F. Part
1 / Patai S. Chichester – etc.: Interscience. – 1982. – P. 565 – 622.

18. Berti, C., Colonna, M., Greci, L., Marchetti, L. Stable nitroxide radicals from 2-substituted quinoline *N*-oxides with organimetallic compounds. // Tetrahedron. – 1976. – V.32. – $N_{\rm P}$ 17. – P. 2147 – 2151.

19. Lee, T.D., Keana, J.F.W. Nitroxides Derived from 3,4-Dihydro-2,5-dimethyl-2*H*-pyrrole-1-oxide: A New Series of Minimum Steric Perturbation Lipid Spin Labels. // J. Org. Chem. – 1978. – V.43. – №21. – P. 4226 – 4231.

20. Merino, P., Castillo, E., Merchan, F.L., Tejero, T. Stereocontrolled addition of Grignard reagents to α -alkoxy nitrones. Synthesis of *syn* and *anti* 3-amino-1,2-diols. // Tetrahedron: Asymmetry. – 1997. – N \ge 8. – P. 1725 – 1729.

21. Merino, P., Castillo, E., Franko, S., Merchan, F.L., Tejero, T. Nucleophilic addition of Grignard reagents to N-benzyl-2,3-O-isopropylidene-D-glyceraldehyde nitrone (BIGN). Synthesis of (2S,3R) and (2S,3S)-3-phenylisoserine. // Tetrahedron. – 1998. – №54. – P. 12301 – 12322.

22. Merino, P., Castillo, E., Franko, S., Merchan, F.L., Tejero, T. Enantiodivergent approach to D- and L-secondary N-Hydroxy- α -amino acids by using N-benzyl-2,3-O-isopropylidene-D-glyceraldehyde nitrone as an effective N-hydroxyglycine cation equivalent. // J. Org. Chem. – 1998. – Ne63. – P. 2371 – 2374.

23. Dondoni, A., Perrone, D., Rihaldi, M. Synthesis of C₂-symmetric dibenzylamino diols by double stereoselective Grignard addition to (S,S)-tartaldehyde dinitrone. // Terahedron Lett. – 1998. – $N_{2}39. - P. 2651 - 2654.$

24. Dondoni, A., Perrone, D., Rihaldi, M. Grignard addition to aldonitrones. Stereochemical aspects and application to the synthesis of C₂-symmetric diamino alcohols and diamino diols. // J. Org. Chem. – 1998. – $N_{2}63. – P. 9252 – 9264.$

25. Crimmins, D., Dimitrov, I., O'Connor, P.D., Caprio, V., Brimble, M.A. A Facile Synthesis of a Spironitrone and a Study of Its Cycloaddition and Nucleophilic Addition Reactions. // Synthesis. – 2008. – №20. – P. 3319 – 3325.

26. O'Connor, P.D., Brimble, M.A. Synthesis of macrocyclic shellfish toxins containing spiroimine moieties. // Nat. Prod. Rep. – 2007. – №24. – P. 869 – 885.

27. Archibald, G., Lin, C.P., Boyd, P., Barker, D., Caprio, V. A Divergent Approach to 3-Piperidinols: A Concise Syntheses of (+)-Swainsonine and Access to the 1-Substituted Quinolizidine Skeleton. // J. Org. Chem. – 2012. – V.77. – P. 7968 – 7980. 28. Alberto Marco, J., Carda, M., Murga, J., Portoles, R., Falomir, E., Lex, J. Diastereoselective Additions of Organolithium and Organomagnesium Reagents to the C=N Bond of A Chiral, Cyclic Nitrone Derived from Erythrulose. // Tetrahedron Letters. – 1998. – V.39. – P. 3237 – 3240.

29. Lombardo, M., Fabbroni, S., Trombini, C. Entropy-Controlled Selectivity in the Vinylation of a Cyclic Chiral Nitrone. An Efficient Route to Enantiopure Polyhydroxylated Pyrrolidines. // J. Org. Chem. – 2001. – V.66. – P. 1264 – 1268.

30. Buschmann, H., Scharf, H.D., Hoffmann, N., Esser, P. The Isoinversion Principle - a General Model of Chemical Selectivity. // Angew. Chem. Int. Ed. Engl. – 1991. – V.30. – P. 477 – 515.

31. Eyring, H. J. The Activated Complex in Chemical Reactions. // J. Chem. Phys. – 1935. – №3. – P. 107.

32. Dondoni, A., Franco, S., Junquera, F., Merchan, F.L., Merino, P., Tejero, T., Bertolasi, V. Stereoselective Homologation-Amination of Aldehydes by Addition of Their Nitrones to C-2 Metalated Thiazoles – A General Entry to α -Amino Aldehydes and Amino Sugars. // Chem. Eur. J. – 1995. – V.1. – N \otimes 8. – P. 505 – 520.

33. Резников, В.А., Володарский, Л.Б. Взаимодействие 4*H*- и 2*H*-имидазолоксидов с литийорганическими соединениями – новый путь к стабильным нитроксильным радикалам ряда 2(3)-имидазолина. // Изв. РАН. Сер. Хим. – 1993. – №5. – С. 933-936.

34. Coates, R.M., Firsan, S.J. Thioimidate N-Oxides: Nitrones of Thio Esters. // J. Org. Chem. – 1986. – V.51. – №26. – P. 5198 – 5209.

35. Black, D. St. C., Clark, V. M., Thakur, R. S., Todd A. Experiments towards the Synthesis of corrins. Part XIII. A New Synthesis of 2-cyano- Δ^1 -pyrroline-1-oxides and their Behavior towards a Grignard Reagent. // J. Chem. Soc. Perkin Trans. – 1976. – V.1. – N $ilde{18}$. – P. 1951 – 1954.

36. Володарский, Л.Б., Мартин, В.В., Кобрин, В.С. Об образовании оксимов 1алкилгидроксиламинокетонов при взаимодействии 1-окси-3-имидазолин-3-оксидов с реактивом Гриньяра. // Ж. Орг. Химии. – 1976. – т. 12. – № 10. – С. 2267 – 2268. 37. Maduli, E.J.M., Edeson, S.J., Swanson, S., Procopiou, P.A. 2-Iodoisatogens:
Versatile Intermediates for the Synthesis of Nitrogen Heterocycles. // Organic Letters. – 2015. –
V.17. – №2. – P. 390 – 392.

38. Khlestkin, V. K., Reznikov, V. A., Mazhukin, D. G., Tikhonov, A. Ya., Volodarsky, L. B. Reaction of *N*-(1-cyano-1-methylethyl)- α -phenylnitrone with phenyl-, 2-pyriyl- and 2-thienyl magnesium bromides: a new approache to alkylaromatic α -hydroxyaminoketones. // Mend. Comm. – 1996. – N \circ 5. – V.6. – P. 202 – 203.

39. Berti, C., Colonna, M., Greci, L., Marchetti, L. Stable nitroxide radicals from Phenylisatonen and Alkylimino-derivatives with organo-metallic compounds. // Tetrahedron. – 1975. – V.31. – №15. – P. 1745 – 1753.

40. Keana, J.F.W. New Aspects of Nitroxide Chemistry. In: Spin Labelling Theory and Applications / Berliner L.J. – N.Y. – L.: Academic Press. – 1979. – P. 115 – 173.

41. Гатилов, Ю.В., Митасов, М.М., Григорьев, И.А., Володарский, Л.Б. Кристаллическая и молекулярная структура и ИК-спектры 1-окси-4-дибромметил-2,2,5,5тетраметил- и 4-дибромметил-1,2,2,5,5-пентаметил-3-имидазолин-3-оксида. // Журн. Структ. Химии. – 1982. – V.23. – №6. – Р. 91 – 97.

42. Кирилюк, И.А., Григорьев, И.А., Володарский, Л.Б. Синтез 2*H*-имидазол-1оксидов и стабильных нитроксильных радикалов на их основе. // Изв. Акад. Наук СССР, Сер. Хим. 1991. – №9. – Р. 2113 – 2122.

43. Войнов, М. А., Григорьев, И. А. Дипольно-стабилизированные карбанионы в ряду циклических альдонитронов. Сообщение 3. Влияние конфигурации нитронной группы на H-D-обмен метинового атома водорода и металлирование альдонитронов. // Изв. РАН. Сер. Хим. – 2002. – №2. – С. 283 – 291.

44. Beak, P., Meyers, A.I. Stereo- and regiocontrol by coplex induced proximity effects: reactions of organolithium compounds. // Acc. Chem. Res. $-1986. - N_{2}19. - P. 356 - 363.$

45. Hamer, J. Nitrones // Chem. Rev. – 1964. – V.64. – №4. – P. 473 – 495.

46. Севастьянова, Т. К., Володарский, Л. Б. Получение стабильных иминоксильных радикалов 3-имидазолина. // Изв. АН СССР, Сер. Хим. – 1972. – №10. – С. 2339 – 2341.

47. Boisson, J., Thomasset, A., Racine, E., Cividino, P., Banchelin Sainte-Luce, T., Poisson, J.F., Behr, J.B., Py, S. Hydroxymethyl-Branched Polyhydroxylated Indolizidines: Novel Selective α-Glucosidase Inhibitors. // Organic Letters. – 2015. – V.17. – №15. – P. 3662 – 3665.

48. Maughan, M.A.T., Davies, I.G., Claridge, T.D.W., Courtney, S., Hay, P., Davis, B.G. Nitrogen Inversion as a Diastereomeric Relay in Azasugar Synthesis: the First Synthesis of Adenophorine. // Angew. Chem. Int. Ed. – 2003. – V.42. – P. 3788 – 3792.

49. Chan, T.H., Chang, Y.F., Hsu, J.J., Cheng, W.C. Straightforward Synthesis of Diverse 1-Deoxyazapyranosides via Stereocontrolled Nucleophilic Additions to Six-Membered Cyclic Nitrones. // Eur. J. Org. Chem. – 2010. – Iss. 29. – P. 5555 – 5559.

50. Oyaizu, K., Kawamoto, T., Suga, T., Nishide, H. Synthesis and Charge Transport Properties of Redox-Active Nitroxide Polyethers with Large Site Density. // Macromolecules. – 2010. – V.43. – P. 10382 – 10389.

51. Hideg, K., Lex, L. Synthesis of New 2-Mono- and 2,5-Di-functionalized Pyrrolidin-I -oxyl Spin Labels // J. Chem. Soc. Perkin Trans. – 1987. – V.I. – P. 1117 – 1121.

52. Kato, A., Zhang, Z.L., Wang, H.Y., Jia, Y.M., Yu, C.Y., Kinami, K., Hirokami, Y., Tsuji, Y., Adachi, I., Nash, R.J., Fleet, G.W.J., Koseki, J., Nakagome, I., Hirono, S. Design and Synthesis of Labystegines, Hybrid Iminosugars from LAB and Calystegine, as Inhibitors of Intestinal α-Glucosidases: Binding Conformation and Interaction for ntSI. // J. Org. Chem. – $2015. - V.80. - N_{2}9. - P.4501 - 4515.$

53. Wang, W.B., Huang, M.H., Li, Y.X., Rui, P.X., Hu, X.G., Zhang, W., Su, J.K., Zhang, Z.L., Zhu, J.S., Xu, W.H., Xie, X.Q., Jia, Y.M., Yu, C.Y. A Practical Synthesis of Sugar-Derived Cyclic Nitrones: Powerful Synthons for the Synthesis of Iminosugars. // Synlett. – 2010. – N_{03} . – P. 0488 – 0492.

54. Bourdonnec, B.L., Goodman, A.J., Michaut, M., Ye, H.F., Graczyk, T.M., Belanger, S., DeHaven, R.N., Dolle, R.E. Synthesis and structure-activity relationships of a new series of 2a-substituted trans-4,5-dimethyl-4-(3-hydroxyphenyl)piperidine as l-selective opioid antagonists // Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. – 2006. – V.16. – P. 864 – 868.

55. Morozov, D.A., Kirilyuk, I.A., Komarov, D.A., Goti, A., Bagryanskaya, I.Yu., Kuratieva, N.V., Grigor`ev, I.A. Synthesis of a Chiral C₂-Symmetric Sterically Hindered

Pyrrolidine Nitroxide Radical via Combined Iterative Nucleophilic Additions and Intramolecular 1,3-Dipolar Cycloadditions to Cyclic Nitrones. // J. Org. Chem. – 2012. – V.77. – P. 10688 – 10698.

56. Hideg, K., Lex, L. Synthesis of Various New Nitroxide Free Radical Fatty Acids // J. Chem. Soc. Perkin Trans. – 1986. – V.I. – P. 1431 – 1438.

57. Baracz, N.M., Hankovsky, O.H., Sar, S.P., Jerkovich, G., Hideg, K. Synthesis of Alkynyl-Substituted Pyrrolidin-1-yloxyl Radicals from 1-Pyrroline *N*-Oxide Nitrones and Alkynylmagnesium Bromides. // Synthesis. – 1996. – P. 204 – 208.

58. Sar, S.P., Jeko, J., Fajer P., Hideg, K. Synthesis and Reactions of New Alkynyl Substituted Nitroxide Radicals. // Synthesis. – 1999. – №6. – P. 1039 – 1045.

59. Sar, S.P., Osz, E., Jeko, J., Hideg, K. Synthesis of Spiro[pyrolidine-2,2-adamantane] Nitrones alnd Nitroxides. // Synthesis. – 2005. – №2. – P. 0255 – 0259.

60. Balog, M., Abe, C., Kalai, T., Steinhoff, H.J., Jeko, J., Hideg, K. Synthesis of New Paramagnetic Fatty Acids and Lipophilic Spin Labels. // Synthesis. – 2007. – №11. – P. 1663 – 1670.

61. Preparative Acetylenic Chemistry. / Bradsma, L. – Elseveir, 2nd ed. – Amsterdam. – 1988.

62. Esmann, M., Hankovsky, O.H., Hideg, K., Pedersen, J.A., Marsh, D. Vinyl Ketone Reagents for Covalent Protein Modification. Nitroxide Derivatives Suited to Rotational Diffusion Studies by Saturation Transfer Electron Spin Resonance, Using Membrane-Bound Na,K-ATPase as an Example. // Analytical Biochemistry. – 1990. – V.189. – P. 274 – 282.

63. Torii, S., Hase, T., Kuroboshi, M. Synthesis of Terminal-Biradical Compounds Consisting of Two N-Oxyl Groups Connected with Conjugated π -Systems. // Tetrahedron Letters. - 1997. - V.38. - Nº42. - P. 7391 - 7394.

64. Brik, M.E. Chemistry of Persistent Free Bi- and Polyradicals. // Heterocycles. – 1995. – V.41. – №12. – P. 2827 – 2873.

65. Dolle, R.E., Bourdonnec, B.L., Goodman, A.J., Morales, G.A., Salvino, J.M., Zhang,
W. Comprehensive Survey of Chemical Libraries for Drug Discovery and Chemical Biology:
2006. // J. Comb. Chem. – 2007. – V.9. – P. 855 – 902.

Dolle, R.E., Bourdonnec, B.L., Morales, G.A., Moriarty, K.J., Salvino, J.M.
 Comprehensive Survey of Combinatorial Library Synthesis: 2005. // J. Comb. Chem. – 2006. –
 V.8. – P. 597 – 635.

67. Horton, D.A., Bourne, G.T., Smythe, M.L. The Combinatorial Synthesis of Bicyclic Privileged Structures or Privileged Substructures. // Chem. Rev. – 2003. – V.103. – P. 893 – 930.

68. Sammelson, R.E., Kurth, M.J. Carbon–Carbon Bond-Forming Solid-Phase Reactions. Part II. // Chem. Rev. – 2001. – V.101. – P. 137 – 202.

69. Lazo, J.S., Wipf, P. Combinatorial Chemistry and Contemporary Pharmacology. // J. Pharmacol. Exp. Ther. – 2000. – №293. – P. 705 – 709.

70. Thompson, L.A., Ellman, J.A. Synthesis and Applications of Small Molecule Libraries // Chem. Rev. – 1996. – V.96. – P. 555 – 600.

71. Lin, C.K., Cheng, L.W., Li, H.Y., Yuna, W.Y., Cheng, W.C. Synthesis of novel polyhydroxylated pyrrolidine–triazole/-isoxazole hybrid molecules. // Org. Biomol. Chem. – 2015. – V.13. – P. 2100 – 2107.

72. Tse-Tang, M.W., Gaffney, B.J., Kelly, R.E. Syntheses of Bifunctional Spin Label Molecules and Their Orientations in Membranes. // Heterocycles. – 1981. – V.15. – №2. – P. 965 – 974.

73. Keana, J.F.W., Seyedrezai, S.E., Gaughan, G. Difunctionalized Trans-2,5-Disubstituted Pyrrolidine (Azethoxyl) Nitroxide Spin-Labels. // J. Org. Chem. – 1983. – V.48. – №16. – P. 2644 – 2647.

74. Flores, M., Garcia-Garcia, P., Garrido, N.M., Marcos, I.S., Sanz-Gonzalez, F., Diez,
D. Domino Elimination/Nucleophilic Addition in the Synthesis of Chiral Pyrrolidines. // J. Org.
Chem. – 2013. – V.78. – P. 7068 – 7075.

75. Han, X., Wu, X., Min, C., Zhou, H.B., Dong, C. An expedient approach to highly enantioenriched cyclic nitrones mediated by robust and recoverable C_3 -symmetric cinchonine-squaramide catalysts. // RSC Advances. – 2012. – No2. – P. 7501 – 7505.

76. Mancheno, O.G., Tangen, P., Rohlmann, R., Frohlich, R., Aleman, J. Synthesis of Chiral Cyclic Nitrones by Asymmetric Addition of b-Ketosulfones to Nitroalkenes followed by Reductive Cyclization. // Chem. Eur. J. – 2011. – V.17. – P. 984 – 992.

77. Gioia, C., Fini, F., Mazzanti, A., Bernardi, L., Ricci, A. Organocatalytic Asymmetric Formal [3 + 2] Cycloaddition with in Situ-Generated N-Carbamoyl Nitrones. // J. Am. Chem. Soc. $-2009. - V. 131. - N_{\odot}. 28. - P. 9614 - 9615.$

78. Zhang, Z.L., Nakagawa, S., Kato, A., Jia, Y.M., Hu, X.G., Yu, C.Y. A concise stereoselective synthesis of (-)-erycibelline. // Org. Biomol. Chem. – 2011. – V.9. – P. 7713 – 7719.

79. Chavarot-Kerlidou, M., Rivard, M., Chamiot, B., Hahn, F., Rose-Munch, F., Rose, E., Py, S., Herson, P. Synthesis and Structural Characterization of Planar Chiral Cr(CO)₃-Complexed Aromatic Nitrones – Valuable Substrates for Asymmetric SmI₂-Induced Coupling. // Eur. J. Org. Chem. – 2010. – P. 944 – 958.

80. Masson, G., Py, S., Vallee, Y. Samarium Diiodide-Induced Reductive Cross-Coupling of Nitrones with Aldehydes and Ketones. // Angew. Chem. Int. Ed. 2002. – V.41. – №10. – P. 1772 – 1775.

81. Kirilyuk, I.A., Shevelev. T.G., Morozov, D.A., Khromovskih, E.L., Skuridin, N.G., Khramtsov, V.V., Grigor'ev, I.A. Grignard Reagent Addition to 5-Alkylamino-4*H*-Imidazole-3-Oxides: Synthesis of New pH-Sensitive Spin Probes. // Synthesis. $-2003. - N_{2}6. - P. 871 - 878.$

 Войнов, М.А., Мартин, В.В., Володарский, Л.Б. Реакции альдонитронов – производных 3-имидазолин-3-оксида с изотиоцианатами. // Известия АН. Сер. хим. – 1992. – №11. – С. 2462 – 2467.

83. Григорьев, И.А., Полиенко, Ю.Ф., Войнов, М.А. рН-чувствительные нитроксильные радикалы: структурные требования, проблемы молекулярного дизайна и синтетические подходы. В: Химия ароматических, гетероциклических и природных соединений. / Новосибирск: НИОХ им. Н.Н. Ворожцова СО РАН. – 2009. – С. 501 – 534. 84. Polienko, J.F., Schanding, T., Gatilov, Yu.V., Grigor'ev, I.A., Voinov, M.A. Studies toward the Synthesis of 4-(2-R-ethyl)amino-2,2,5,5-tetramethyl-3-imidazoline 1-Oxyls. Nucleophilic Substitution of Bromide in the *N*-Alkyl Chain of the 1,2,4-Oxadiazol-2-one Precursor. // J. Org. Chem. – 2008. – V.73. – P. 502 – 510.

85. Woldman, Ya.Y., Semenov, S.V., Bobko, A.A., Kirilyuk, I.A., Polienko, J.F., Voinov, M.A., Bagryanskaya, E.G., Khramtsov, V.V. Design of liposome-based pH sensitive nanoSPIN probes: nano-sized particles with incorporated nitroxides. // The Analyst. – 2009. – N 134. – P. 904 – 910.

86. Tufariello, J. J.; Mullen, G. B.; Tegeler, J. J.; Trybulski, E. J.; Wong, S. C.; Ali, S. A. Synthesis in the tropane class of alkaloids. Pseudotropine and dl-cocaine. // J. Am. Chem. Soc. – 1979. – №101. – P. 2435 – 2442.

87. Tufariello, J.J., Meckler, H., Senaratne, K.P.A. Synthesis of Anatoxin-a : Very Fast Death Factor. // J. Am. Chem. Soc. – 1984. – №.106. – P. 7979 – 7980.

88. Franklin A. Davis, F.A., Theddu, N., Edupuganti, R. Asymmetric Total Synthesis of (*S*)-(+)-Cocaine and the First Synthesis of Cocaine C-1 Analogs from *N*-Sulfinyl-Amino Ester Ketals. // Organic letters. $-2010. - V.12. - N \ge 18. - P. 4118 - 4121.$

89. Morozov, D.A., Kirilyuk, I.A., Gatilov, Yu.V., Bagryanskaya, I.Yu., Bozhko, J.Yu., Komarov, D.A., Grigor'ev, I.A. Intramolecular 1,3-Dipolar Cycloaddition of Alkenylnitrones of the 4*H*-Imidazole Series: Synthesis of a New Nitroxide pH-Sensitive Spin Probe. // Synthesis. – $2010. - N_2 2. - P. 343 - 348.$

90. Кирилюк, И.А., Григорьев, И.А., Володарский, Л.Б. Получение 3-имидазолинов и 3-имидазолин-3-оксидов, содержащих атом водорода у углерода С-2. // Известия СОАН СССР. Сер. хим. наук. – 1989. – Вып. 2. – № 4. – С. 99 – 106.

91. Григорьев, И.А., Кирилюк И.А., Володарский, Л.Б. Спектры ЯМР циклических нитронов. 4. Синтез и спектры ЯМР ¹³С *N*-оксидов и *N*,*N*-диоксидов 4*H*-имидазола. // Хим. гетероцикл. соедин. – 1988. – № 12. – С. 1640 – 1648.

92. Grigg, R., Markandu, J., Surendrakumar, S., Thornton-Pett, M., Warnock, W. J. X=Y-ZH systems as potential 1,3-dipoles Part 37¹ Generation of nitrones from oximes. Tandem

intramolecular 1,3-Azaprotio Cyclotransfer – intramolecular 1,3-dipolar cycloaddition reactions. Class 4 processes. // Tetrahedron. – 1992. – V.48. – №47. – P. 10399 – 10432.

93. Морозов, Д.А. Реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения производных 4*H*-имидазол-3-оксида и пирролидин-*N*-оксида и их применение в синтезе нитроксильных радикалов: Дис. канд. хим. наук: 02.00.03 / Д.А. Морозов. Новосиб. Ин-т орг. хим. – Новосибирск, 2010. – 210с.

94. Churykau, D., Zinovich, V., Kulinkovich, O. A Convenied and Chemoselective Method for the Reductive Ring Cleavage of Isoxazoles and Isoxazolines with EtMgBr/Ti(O*i*-Pr)₄ Reagent. // Synlett. – 2004. – V.11. – P. 1949 – 1952.

95. Matyjaszewski, K.; Woodworth, B. E.; Zhang, X.; Gaynor, S. G.; Metzner, Z. Simple and Efficient Synthesis of Various Alkoxyamines for Stable Free Radical Polymerization. // Macromolecules. – 1998. – V. 31. – №17. – P. 5955 – 5957.

96. Edeleva, M.V., Parkhomenko, D.A., Morozov, D.A., Dobrynin, S.A., Trofimov, D.G., Kanagatov, B., Kirilyuk, I.A., Bagryanskaya, E.G. Controlled/living polymerization of methyl methacrylate using new sterically hindered imidazoline nitroxides prepared via intramolecular 1,3-dipolar cycloaddition reaction. // Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry. $-2014. - V.52. - N_{2}76. - P. 929 - 943.$

97. Кирилюк, И.А., Морозов, Д.А., Табатчикова, Ю.С., Медведев, В.С., Лебедев, А.
В., Романенко, Г.В., Рыбалова, Т.В., Григорьев, И.А. Синтез 4*H*-имидазол-5-карбальдоксим-3-оксидов и 4*H*-имидазол-5-карбонитрил-3-оксидов. // Изв. РАН. Сер. хим. – 2008. – № 7. – С. 1487 – 1503.

98. Титце, Л., Айхер, Т. Препаративная органическая химия. – М.: Мир, 1999. – 704 с.

99. Bobko, A.A., Eubank, T.D., Voorhees, J.L., Efimova, O.V., Kirilyuk, I.A., Petryakov, S., Trofimov, D.G., Marsh, C.B., Zweier, J.L., Grigor'ev, I.A., Samouilov, A., Khramtsov, V.V. In Vivo Monitoring of pH, Redox Status, and Glutathione Using L-Band EPR for Assessment of Therapeutic Effectiveness in Solid Tumors. // Magnetic Resonance in Medicine. $-2012. - V.67. - N_{2}6. - P. 1827 - 1836.$
100. Komarov, D.A., Dhimitruka, I., Kirilyuk, I.A., Trofimov, D.G., Grigor'ev, I.A., Zweier, J.L., Khramtsov, V.V. Electron Paramagnetic Resonance Monitoring of Ischemia-Induced Myocardial Oxygen Depletion and Acidosis in Isolated Rat Hearts Using Soluble Paramagnetic Probes. // Magnetic Resonance in Medicine. – 2012. – V.68. – №8. – P. 649 – 655.

101. Samouilov, A., Efimova, O.V., Bobko, A.A., Sun, Z., Petryakov, S., Eubank, T.D., Trofimov, D.G., Kirilyuk, I.A., Grigor'ev, I.A., Takahashi, W., Zweier, J.L., Khramtsov, V.V. In Vivo Proton–Electron Double-Resonance Imaging of Extracellular Tumor pH Using an Advanced Nitroxide Probe. // Analytical Chemistry. – 2014. – V.86. – Part 2. – P. 1045 – 1052.

102. Hunter, D. H., Barton, D. H. R., Motherwell, W. J. Oxoammonium salts as oxidizing agents: 2,2,6,6-tetramethyl-1-oxopiperidinium chloride. // Tetrahedron Letters. – 1984. – V.25. – $N_{2}6. - P. 603 - 606.$

103. Biological Magnetic Resonance vol. 8, ed. By Lawrence J. Berliner and Jacques Reuben // Plenum press. – 1989. – P. 481.

104. Hankowszky, O. H., Hideg, K., Lex, L., Tigyi, J. Nitroxyls; IV^I. Synthesis of Spin-Labeled *N*-(4-Piperidinyloxycarbonyl)-imidazoles and 4-Piperidinyloxycarbonylazides and Their reaction with Amino Acid Derivatives. // Synthesis Communications. – 1979. – P. 530 – 531.

105. Voinov, M.A., Rivera-Rivera, I. and Smirnov, A. I. Surface Electrostatics of Lipid
Bilayers by EPR of a pH-Sensitive Spin-Labeled Lipid. // Biophysical Journal. – 2013. – V.104.
– P. 106 – 116.

106. Molochnikov, L. S., Kovalyova, E.G., Golovkina E.L., Kirilyuk, I.A., Grigor'ev, I.A. Method of Spin Probe for Studying Acidity of Inorganic Materials. // Russ.Colloid J. B. – V.69. – $N_{2}.6. - P.769 - 776.$

107. Головкина, Е.Л., Ковалёва, Е.Г., Молочников, Л.С., Хартман, М., Говиндасами, Ч., Григорьев, И.А., Кирилюк, И.А. Метод спинового рН зонда в исследовании мезопористого молекулярного сита SBA-15. // Сорбционные и хроматографические процессы. – 2008. – Т. 8. – Вып.6. – С. 971 – 984.

108. Ковалёва, Е.Г., Молочников, Л.С., Паршина, Е.В., Шишмаков, А.Б., Микушина, Ю.В., Кирилюк, И.А., Григорьев, И.А. Си²⁺-содержащие композиционные материалы на основе диоксида циркония и порошковой целлюлозы: влияние заряда

поверхности на их комплексообразующие и каталитические свойства. // Химическая физика. – 2014. – Т.33. – №6. – С. 27 – 36.

109. Kirilyuk, I.A., Bobko, A.A., Khramtsov V.V., Grigor'ev I.A. Nitroxides with two pK values – useful spin probes for pH monitoring within a broad range // Org. Biomol. Chem. – $2005. - V.3. - N_{2}7. - P. 1269 - 1274.$

приложение

Кривые кислотно-осно́вного титрования синтезированных радикалов

Для эксперимента были приготовлены 0.1 мМ растворы радикалов в 1 мМ фосфатном буфере.

 Радикал 395. pK= 6.85 ± 0.05. Константа СТВ кислой формы 14.29 Гс, константа СТВ щелочной формы 15.25 Гс, на кривой зависимость долей протонированной и депротонированной форм от pH



Радикал 393. pK= 7.50 ± 0.05. Константа СТВ кислой формы 14.30 Гс, константа СТВ щелочной формы 15.32 Гс, на кривой зависимость долей протонированной и депротонированной форм от pH



0,1 мМ раствор радикала 408 в 1 мМ уксусной кислоте



Константы СТВ форм R, RH⁺,RH₂²⁺ равны (Гс): 15,19; 14,69; 13,77.

 $pK_1 = 2,19 \pm 0,01$

 $pK_2 = 4,86 \pm 0,01$

0,1 мМ раствор радикала 409 в 1 мМ уксусной кислоте



Константы СТВ форм R, RH⁺,RH₂²⁺ равны (Гс): 15,19; 14,65; 13,81.

 $pK_1 = 2,48 \pm 0,01$

 $pK_2 = 4,67 \pm 0,02$



N I O Для эксперимента был приготовлен 0,1 мМ раствор радикала **406** в 1 мМ уксусной кислоте.



Константы СТВ форм R, $\rm RH^+, \rm RH_2^{2+}$ равны: 15,16; 14,57; 13,77 Гс.

 $pK_1 = 4,86 \pm 0,02$

 $pK_2 = 2,36 \pm 0,02$

Для эксперимента был приготовлен 0,1 мМ раствор радикала **407** в 1 мМ уксусной кислоте.



Константы СТВ форм R, RH⁺,RH₂²⁺ равны: 15,17; 14,54; 13,77 Гс.

 $pK_1 = 4,84 \pm 0,03$

 $pK_2 = 2,58 \pm 0,02$

Для эксперимента был приготовлен 0,1 мМ раствор радикала **405** в 1 мМ уксусной кислоте.



Константы СТВ форм R, RH⁺,RH₂²⁺ равны: 15,14; 14,60; 13,76 Гс.

 $pK_1 = 4,73 \pm 0,02$

 $pK_2 = 2,24 \pm 0,02$

Для эксперимента были приготовлены 0.1 мМ растворы радикалов в 1 мМ фосфатном буфере.

 Радикал 385. pK= 7.34 ± 0.05. Константа СТВ кислой формы 14.52 Гс, константа СТВ щелочной формы 15.48 Гс, на кривой зависимость долей протонированной и депротонированной форм от pH



 Радикал 388. pK= 6.77 ± 0.05. Константа СТВ кислой формы 14.51 Гс, константа СТВ щелочной формы 15.50 Гс, на кривой зависимость долей протонированной и депротонированной форм от pH



• Радикал **392**. pK= 6.81 ± 0.05. Константа СТВ кислой формы 14.34 Гс, константа СТВ щелочной формы 15.29 Гс, на кривой зависимость долей протонированной и депротонированной форм от pH



 Радикал 390. pK= 7.24 ± 0.05. Константа СТВ кислой формы 14.48 Гс, константа СТВ щелочной формы 15.45 Гс, на кривой зависимость долей протонированной и депротонированной форм от pH



0

ő











Титрование радикала DT-29N

Титрование DT-30









$$a_{\rm N}({\rm RH^+}) = 14.79~{\rm G}$$

 $a_N(R) = 15.86 \text{ G}$

pK = 7.14







 $a_N = 14.66$ $a_N = 15.75$ pK = 6.64



рΗ





Двумерный спектр ЯМР ¹H – ¹³С корреляции на константах ближнего взаимодействия циклоаддукта **298**