

На правах рукописи

Беккер Кристина Сергеевна

**ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ ЕНАМИНОВ  
И ЕНГИДРОКСИЛАМИНОВ РЯДА ИМИДАЗОЛИДИНА И ПИРРОЛИНА  
С ЭЛЕКТРОФИЛЬНЫМИ РЕАГЕНТАМИ**

(02.00.03 – органическая химия)

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата химических наук

НОВОСИБИРСК – 2009

Работа выполнена в Новосибирском государственном университете и  
Новосибирском институте органической химии им. Н. Н. Ворожцова СО РАН

- Научный руководитель:** доктор химических наук,  
профессор Резников В. А.
- Официальные оппоненты:** доктор химических наук,  
профессор Мороз А.А.  
кандидат химических наук,  
доцент Половинка М.П.
- Ведущая организация:** Иркутский институт химии  
им. А.Е. Фаворского СО РАН

Защита состоится « 29 » января 2010 г. в 9<sup>15</sup> часов на заседании диссертационного совета Д 003.049.01 при Новосибирском институте органической химии им. Н. Н. Ворожцова СО РАН по адресу 630090, г. Новосибирск, проспект акад. Лаврентьева, 9.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Новосибирского института органической химии им. Н. Н. Ворожцова СО РАН.

Автореферат разослан « \_\_\_ » декабря 2009 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета  
д. х. н.

Петрова Т. Д.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы.** Одним из подходов к решению проблемы создания органических молекулярных магнетиков является синтез кристаллических гетероспиновых систем, в которых реализуется сильное обменное взаимодействие, приводящее к возникновению магнитного фазового перехода. При этом одним из многообещающих направлений в этой области является синтез координационных соединений с ионами переходных металлов, где в качестве лигандов используются стабильные нитроксильные радикалы.

Известно, что некоторые производные 2,2-диметил-2,4-дигидро-3*H*-пиррол-3-он-1-оксида – производные эндоциклических β-оксонитронов (енгидроксиламинокетон) – при окислении образуют персистентные винилнитроксильные радикалы. Важно отметить, что в случае одного из таких синтезированных радикалов в кристаллическом состоянии наблюдается очень сильное межмолекулярное спиновое обменное взаимодействие. Можно было полагать, что подобные радикалы могли бы выступить в качестве предшественников новых магнитных материалов, в случае создания молекулы, обладающей необходимыми функциональными группами и (или) приемлемой для молекулярного дизайна топологией.

С другой стороны, сведения о реакционной способности β-оксонитронов (енгидроксиламинокетон) – азотистых аналогов β-дикарбонильных соединений – потенциальных предшественников персистентных винилнитроксильных радикалов, весьма ограничены. В связи с этим, изучение свойств этих и родственных соединений с перспективой выхода на новые персистентные радикалы, в том числе, «строительные блоки» молекулярных магнетиков, представляется актуальной задачей.

**Цель работы** – изучение взаимодействия малоизученного класса соединений – енгидроксиламинокетон – на примере производных 3*H*-пиррол-3-она, и родственных соединений, гетероциклических енаминов, с электрофильными реагентами. Изучение возможности использования полученных данных для синтеза новых стабильных винилнитроксильных радикалов или, по крайней мере, их диамагнитных предшественников, которые могут быть вовлечены в комплексобразование с целью получения новых материалов с необычными магнитными свойствами.

**Научная новизна и практическая значимость.** Изучено взаимодействие различных нитронов – производных пирролина и 3-имидазолина, и сопряженных енаминов ряда имидазолидин-1-оксида, с реагентом Вильсмайера. Обнаружено, что наличие нитронной группы в составе молекулы субстрата оказывает существенное влияние на направление реакции, которая первоначально происходит по атому кислорода нитронной группы, и далее следует ряд превращений (перегруппировок), приводящих к образованию конечных продуктов реакции.

Так, в случае взаимодействия реагента Вильсмайера с енгидроксиламинокетонами – производными 2,2-диметил-2,4-дигидро-3*H*-пиррол-3-он-1-оксида – происходит отщепление заместителя от атома азота и последовательное образование монохлорзамещенных енаминокетон, а затем – дихлорзамещенных производных 2*H*-пирролов; при этом продукты формилирования не образуются. Обнаружена перегруппировка *N*-безилоксипроизводных, приводящая к миграции заместителя от атома азота к енаминовому атому углерода – в положение 4 пирролинового цикла. Показано, что эта перегруппировка может протекать межмолекулярно.

Напротив, взаимодействие енаминокетонов, производных нитроксильных радикалов имидазолидина, с реагентом Вильсмайера приводит к образованию диметиламинометилзамещенных производных 3-имидазолин-1-оксида, то есть обычных продуктов для реакции Вильсмайера-Хаака. Обнаружено, что эти продукты реакции в кислой среде претерпевают либо гидролитическое отщепление всей диметиламинометиленовой группировки, либо ее гидролиз в альдегидную группу. В случае этил 3-(диметиламино)-2-(1-оксил-2,2,5,5-тетраметил-2,5-дигидро-1*H*-имидазол-4-ил)акрилата образующийся при гидролизе формилзамещенный продукт являлся парамагнитным лигандом, образующим комплексные соединения с никелем, в которых никель имеет необычное координационное число – 5.

Аммонолиз диметиламинозамещенных соединений в водно-спиртовой среде приводит исключительно к образованию аминометилзамещенных продуктов, также являющихся потенциальными парамагнитными лигандами.

Показано, что продуктом реакции нитроенамина - производного имидазолидин-1-оксида - с реагентом Вильсмайера является нитроксильный бирадикал – фуросан, который был далее трансформирован в диоксим-бирадикал – перспективный парамагнитный лиганд.

Помимо того, что производные 2,2-диметил-2,4-дигидро-3*H*-пиррол-3-он-1-оксида имеют несколько центров электрофильной атаки, они могут рассматриваться в качестве 1,3-диполей, поэтому направление их реакции с активированными алканами предсказать заранее представлялось сложным. Изучение взаимодействия этих соединений с диметилацетилендикарбоксилатом, а также с эфирами пропиоловой кислоты, показало, что реакция протекает по типу 1,3-диполярного циклоприсоединения, давая производные 3а,4,5,6-тетрагидропирроло[1,2-*b*]изоксазола.

Детальное изучение описанной ранее реакции конденсации производных 2,2-диметил-2,4-дигидро-3*H*-пиррол-3-он-1-оксидов с бензальдегидом позволило установить, что она происходит несколько неоднозначно. Были выделены продукты конденсации кротонового типа, которые способны далее превращаться в продукты присоединения по Михаэлю. При проведении реакции в присутствии кислорода воздуха образуются соединения, обладающие достаточно неожиданной структурой.

Окисление продуктов конденсации по типу Михаэля диоксидом марганца или свинца приводит к образованию винилнитроксильных радикалов, которые способны окисляться далее с образованием сопряженных персистентных нитроксильных радикалов, производных 4-[фенил(5,5-диметил-1-оксидо-4-оксо-4,5-дигидро-3*H*-пиррол-3-илиден)метил]-1-оксил-2,2-диметил-1,2-дигидро-3*H*-пиррол-3-она.

**Апробация работы.** Основные результаты обсуждены на Объединенном семинаре НИОХ СО РАН; отдельные части работы были представлены на Российских и международных конференциях (Новосибирск 2005, Москва 2006, Екатеринбург 2006, Санкт-Петербург 2008).

**Публикации.** Основной материал диссертации опубликован в 4 статьях и тезисах 4 докладов.

**Объем и структура работы.** Диссертация изложена на 127 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературных данных, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка цитируемой литературы (109 наименований). Работа содержит 74 схемы, 2 таблицы и 24 рисунка.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во **введении** обосновывается актуальность темы, показаны ее научная и практическая значимость, определены объекты и цели исследования.

**Первая глава** является обзором литературных данных и посвящена вопросам взаимодействия энгидроксиламинокетонных и структурно-подобных соединений с электрофильными реагентами.

**Вторая глава** - обсуждение полученных результатов. Включает разделы, касающиеся взаимодействия энгидроксиламинокетонных, циклических нитронов, *O*-замещенных производных 1-гидрокси-2,2-диметил-1,2-дигидро-3*H*-пиррол-3-она, енаминокетонных и нитроенамина, производных имидазолидин-1-оксида, с реагентом Вильсмайера; взаимодействия производных 2,2-диметил-2,4-дигидро-3*H*-пиррол-3-он-1-оксида с активированными алкинами; взаимодействия производных 2,4-дигидро-3*H*-пиррол-3-он-1-оксида с бензальдегидом и окислительных превращений полученных в ходе конденсации с бензальдегидом соединений.

**Третья глава** - экспериментальная часть. В ней представлены данные по использованным материалам, оборудованию, приведены методики проведения экспериментов и синтеза соединений, а также данные ЯМР, ЭПР, масс-, УФ- и ИК-спектров, РСА, температуры плавления и данные элементного анализа.

### Взаимодействие гетероциклических енаминов и энгидроксиламинов ряда имидазолидина и пирролина с электрофильными реагентами.

#### 2.1 Взаимодействие енаминов с реагентом Вильсмайера

##### 2.1.1 Взаимодействие энгидроксиламинокетонных с реагентом Вильсмайера

Взаимодействие энгидроксиламинокетонных, производных 2,2-диметил-2,4-дигидро-3*H*-пиррол-3-он-1-оксида с реагентом Вильсмайера ранее не изучалось, однако имеющиеся данные о взаимодействии их структурных аналогов – производных изоксазолин-5-она – свидетельствуют о неоднозначности протекаемого процесса, осложняющегося, в частности, различными перегруппировками.

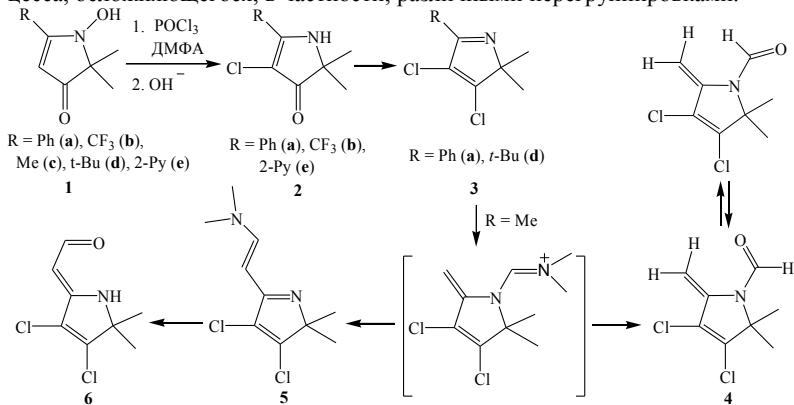


Схема 1

Показано, что пирролины **1** в условиях реакции Вильсмайера претерпевают ряд последовательных превращений: в 4-хлорзамещенные енаминокетонные **2**, затем в дихлорзамещенные производные 2*H*-пиррола **3**. 5-Метилзамещенный пирролин **1c** реагирует

далее с образованием енамида **4**, а в присутствии большого избытка  $\text{POCl}_3$  происходит образование енамииномина **5** и енаминоальдегида **6** (Схема 1).

### 2.1.2 Взаимодействие циклических нитронов с реагентом Вильсмайера

Поскольку взаимодействие енгидроксиламинокетонов **1** с реагентом Вильсмайера приводит к отщеплению *N*-оксидного атома кислорода, это исключает дальнейшую трансформацию данных соединений в нитроксильные радикалы. Полагая, что наблюдаемый характер взаимодействия с реагентом Вильсмайера связан с наличием нескольких функциональных групп различной природы в субстрате и их взаимным влиянием, были проведены эксперименты с циклическими нитронами **7-9**, не содержащими дополнительных функциональных групп. При этом было показано, что формилзамещенные продукты и в этом случае не образуются, а строение продукта существенным образом зависит от степени замещенности нитронной группы. Наблюдаемые превращения можно объяснить схемой, включающей образование общего интермедиа **10**, последующая фрагментация которого и приводит к различным продуктам (Схема 2).

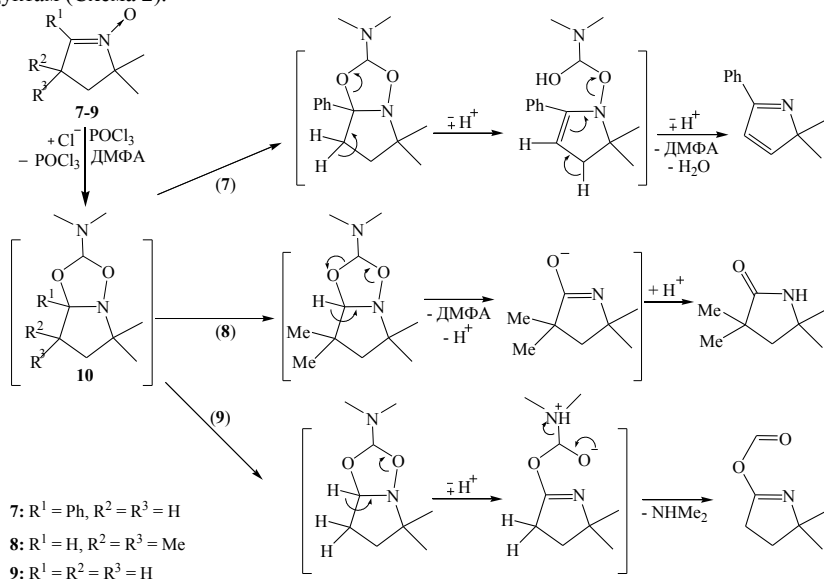


Схема 2

Таким образом, можно утверждать, что необычное поведение енгидроксиламинокетонов в реакции Вильсмайера обусловлено, прежде всего, наличием нитронной группировки и связано с возможностью первоначальной атаки реагента Вильсмайера по атому кислорода гидроксилминогруппы. В связи с этим, следующим шагом в исследованиях стала попытка защитить этот атом кислорода и воспрепятствовать реализации данного направления реакции.

### 2.1.3 Взаимодействие *O*-замещенных производных 2,2-диметил-2,4-дигидро-3*H*-пиррол-3-он-1-оксида с реагентом Вильсмайера

Показано, что при взаимодействии трифторметилзамещенного производного **11b** с реагентом Вильсмайера исходное вещество, согласно данным ТСХ, расходуется полностью, однако, после обработки реакционной смеси водой, наряду с продуктом реакции **12** выделяется заметное количество исходного соединения **11b**.

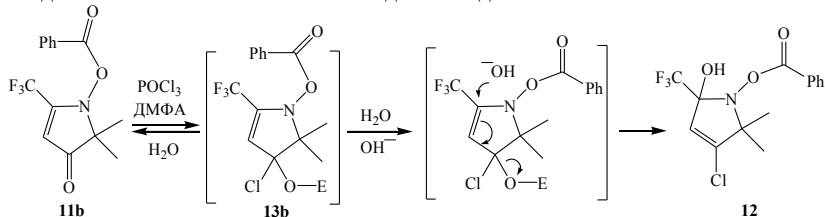


Схема 3

По всей видимости, в ходе реакции происходит образование интермедиата **13b**, который является устойчивым в условиях реакции и не претерпевает дальнейших превращений. Образование выделенных продуктов реакции происходит на стадии гидролиза реакционной смеси. Соединение **12** образуется в результате нуклеофильной атаки гидроксид-аниона по атому углерода в положении 5 гетероцикла. Конверсия в реакции составляет 65% (Схема 3).

Взаимодействие же пирролинов **11a,d** с реагентом Вильсмайера приводит к образованию дихлорзамещенных производных **3a,d**, 4-бензоилоксизамещенных производных 2*H*-пиррола **14a,d** и иминокетонов **15a,d** соответственно (Схема 4).

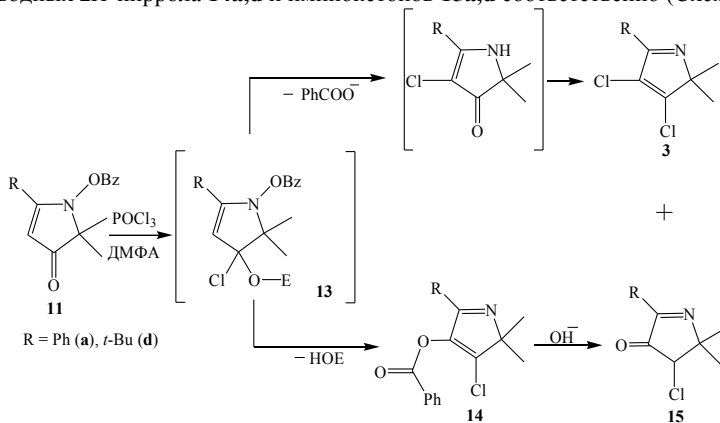
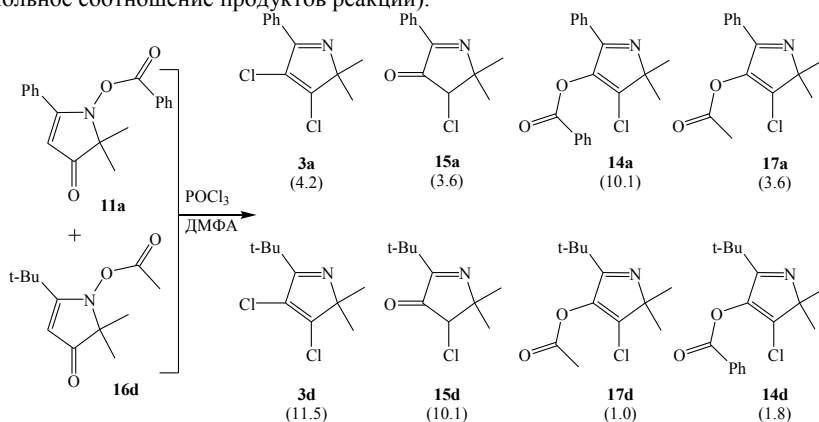


Схема 4

Образование всех наблюдаемых продуктов находится в соответствии с ранее наблюдаемыми превращениями в случае незамещенных производных 2,2-диметил-2,4-дигидро-3*H*-пиррол-3-он-1-оксида. По всей видимости, на первой стадии происходит нуклеофильная атака анионом хлора по атому углерода карбонильной группы, приводящая к образованию интермедиата **13**, в котором далее происходит либо миграция атома хлора, сопровождающаяся отщеплением бензоилокси-фрагмента, что в конечном итоге приводит к образованию продукта **3**, либо миграция

бензоилокси-группы с образованием сложного эфира **14** (Схема 4). Соединение **15**, по всей видимости, образуется в результате гидролиза последнего в ходе обработки реакционной смеси.

Следует отметить, что подобная миграция бензоилокси-группы наблюдалась ранее при изучении реакции ацилирования нитронов, имеющих хотя бы один атом водорода у соседнего с нитронной группой атома углерода. Исследователи сходились во мнении, что перегруппировка происходит внутримолекулярно либо как сигматропная, типа гетеро-гидрокси-Коупа, либо по ион-парному механизму. В случае интермедиата **13** плоское циклическое переходное состояние заведомо невозможно, что делает возможность реализации перегруппировки как синхронного процесса маловероятной. Хроматомасс-спектрометрическое исследование реакционной смеси, полученной в результате реакции Вильсмайера с эквимолярной смесью соединений **11a** и **16d**, показывает, что среди продуктов присутствуют соединения **17a**, **14d**, образование которых может происходить только в случае реализации межмолекулярных реакций (Схема 5, в скобках приведено относительное мольное соотношение продуктов реакции).



Таким образом, ацилокси-группа, будучи хорошей уходящей группой, в ходе реакции Вильсмайера отщепляется от атома азота, что сопровождается ее миграцией в положение 4 гетероцикла. Можно было ожидать, что переход от ацилокси- к алкокси-группе у атома азота позволит сохранить эту функцию в ходе реакции Вильсмайера.

Показано, что в реакции соединения **18** с реагентом Вильсмайера образуются соединения **15a**, дихлорзамещенный 2*H*-пиррол **3a** и бензилхлорид. Образование бензилхлорида происходит, по-видимому, в результате протекания замещения по типу S<sub>N</sub>2 в молекуле исходного соединения. При этом образуется пирролин **1a**, который далее способен в этих условиях превращаться в дихлорпроизводное **3a** (Схема 1). Не исключено также, что взаимодействие с реагентом Вильсмайера протекает аналогично схеме 4 с последующим отщеплением бензилоксигруппы и образованием соединения **3a**, либо миграцией этой группы в положение 4 гетероцикла. Продукт миграции обнаружен не был, однако соединение **15a**, очевидно, является результатом его гидролиза (Схема 6).



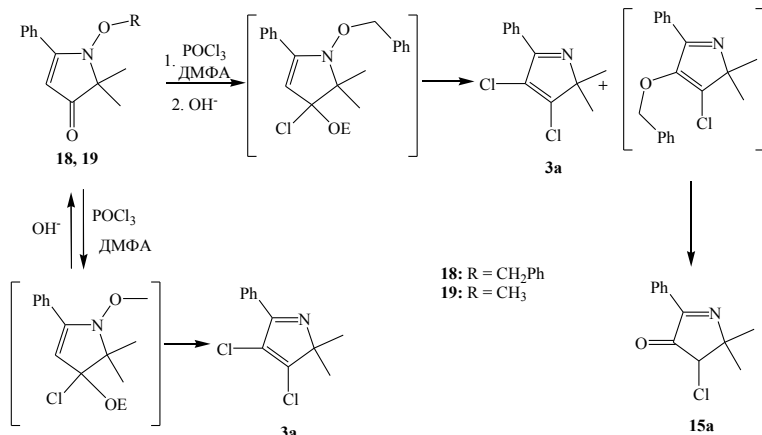


Схема 6

Реакция *N*-метоксизамещенного соединения **19** с реагентом Вильсмайера также приводит к образованию дихлорзамещенного соединения **3a**, наряду с которым было выделено значительное количество исходного соединения, хотя по данным ТСХ реакционной смеси оно расходуется в условиях реакции полностью.

#### 2.1.4 Взаимодействие енаминокетонов с реагентом Вильсмайера

Известно, что 4-замещенные производные пирролина могут быть получены рециклизацией енаминокетонов, производных имидазолидина, содержащих необходимый заместитель у енаминового атома углерода. Таким образом, формилзамещенные енаминокетоны могли бы стать предшественниками 4-формилзамещенных пирролинов. Кроме того, сами эти соединения могли бы представлять интерес в качестве парамагнитных лигандов для координационной химии.

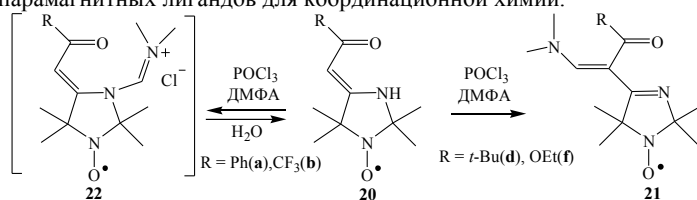
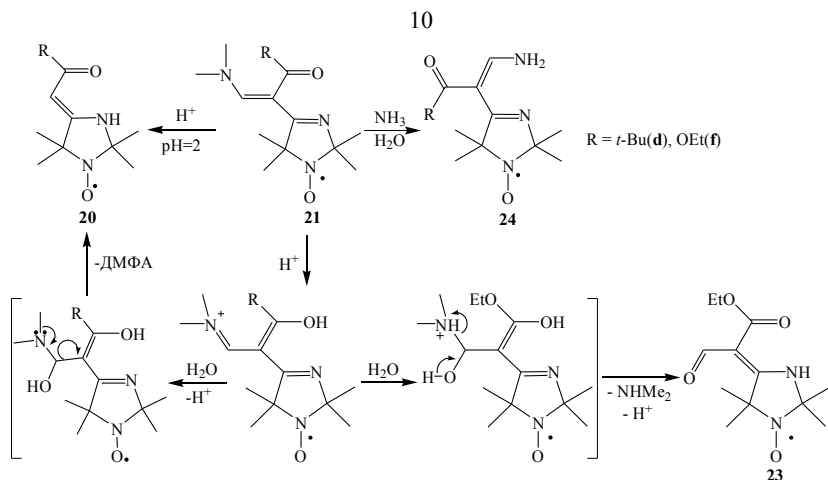
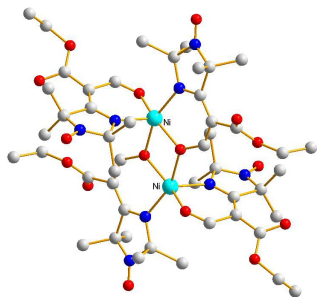


Схема 7

Показано, что направление реакции енаминов, производных имидазолидина, **20** с реагентом Вильсмайера зависит от характера заместителя. Так, продуктами реакции енаминокетона **20d** и енаминоэфира **20f** с реагентом Вильсмайера являются диметиламинометилзамещенные соединения **21** (Схема 7). В отличие от этого, при взаимодействии енаминокетонов **20a,b** с реагентом Вильсмайера исходное вещество, по данным анализа ТСХ реакционной смеси, расходуется полностью, однако единственными выделенными после обработки реакционной смеси продуктами в этом случае являются исходные соединения. Можно полагать, что это связано с протеканием электрофильной атаки по атому азота с образованием соли **22**, гидроз которой дает исходное соединение **20** (Схема 7).



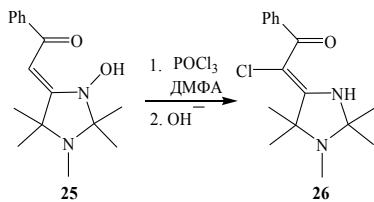
С целью получения формилзамещенного производного енаминокетона, была осуществлена попытка провести кислотный гидролиз соединений **21d,f**. Показано, что гидролиз **21d** приводит к образованию исключительно енаминокетона **20d**, при гидролизе соединения **21f** образуются енаминоэфир **20f** и соединение **23** в соотношении 1:2.4 (Схема 8). Важно отметить, что соединение **23** может быть использовано в качестве парамагнитного лиганда, что было продемонстрировано синтезом координационного соединения - биядерного комплекса с никелем, структура которого приведена на рисунке 1.



**Рис. 1.** Кристаллическая структура комплекса соединения **23** с никелем.

Аммонолиз диметиламинометилзамещенных соединений **21d,f** в водно-спиртовой среде приводит к образованию аминотилзамещенных соединений **24d,f** соответственно, т.е. происходит замена диметиламиногруппы на аминогруппу в составе молекулы, при этом образования незамещенных енаминокетона **20d** и енаминоэфира **20f** не наблюдается. Следует также отметить, что сложноеэфирная группа в составе молекулы енаминоэфира **21f** в реакции с аммиаком не затрагивается (Схема 8).

Таким образом, взаимодействие енаминокетонов, производных имидазолидина, с реагентом Вильсмайера происходит обычным образом – с образованием продуктов электрофильного замещения реагентом Вильсмайера. В отличие от этого, взаимодействие енаминкетона **25**, функционально отличающегося от производных имидазолидина **20** только наличием атома кислорода при атоме азота, с реагентом Вильсмайера происходит с образованием монохлорзамещенного соединения **26**,



В отличие от этого, взаимодействие енаминкетона **25**, функционально отличающегося от производных имидазолидина **20** только наличием атома кислорода при атоме азота, с реагентом Вильсмайера происходит с образованием монохлорзамещенного соединения **26**,

аналогично эндоциклическим производным энгидроксиламинокетонов – производным пирролинов **1** (Схема 9).

Данный факт еще раз подтверждает ключевую роль нитронной группы во взаимодействии с реагентом Вильсмайера субстратов различного, на первый взгляд, строения, содержащих в составе молекулы нитронную группу.

### 2.1.5 Взаимодействие нитроенамина с реагентом Вильсмайера

Реакция нитроенамина **27** - производного нитрокислородного радикала имидазолидина с реагентом Вильсмайера происходит принципиально иным путем и приводит к образованию бирадикала – производного фуруксана **28**. Образование фуруксанового кольца, очевидно, происходит в результате димеризации промежуточно образующегося нитрил-оксида **29**. (Схема 10).

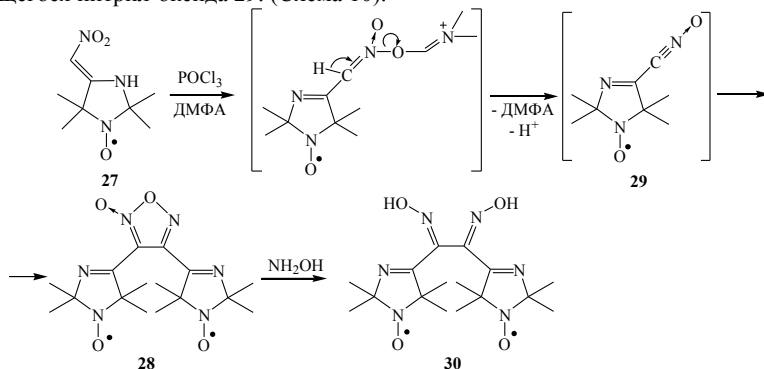


Схема 10

При действии на фуруксан **28** гидросиламином образуется парамагнитный α-диоксим **30**. Сохранение нитрокислородных групп в диоксиме **30** в восстановительной среде связано, возможно, с окислением соответствующего гидросиламинопроизводного кислородом воздуха в ходе его выделения. Полученный продукт **30** является перспективным парамагнитным лигандом для координационной химии.

### 2.2 Взаимодействие производных 2,4-дигидро-3H-пиррол-3-он-1-оксида с активированными алкинами.

Анализ литературных данных показывает, что взаимодействие **1** с акцепторно-замещенными алкинами могло бы происходить либо как нуклеофильное присоединение по активированной кратной связи с участием атома углерода C<sup>4</sup> или одного из атомов кислорода в сопряженной таутомерной форме **B** (Схема 11); либо как 1,3-диполярное присоединение нитронной группы.

Показано, что реакция пирролинов **1** с диметилацетилендикарбоксилатом (ДМАД) происходит исключительно как 1,3-диполярное циклоприсоединение с образованием соединений **31**. Взаимодействие пирролинов **1** с несимметричными алкинами, такими как этил- и метилпропиолаты, также дает исключительно продукты реакции циклоприсоединения. Реакция протекает нерегиоселективно. Смеси полученных региоизомеров разделить не удастся вследствие их хроматографической однородности (Схема 11).

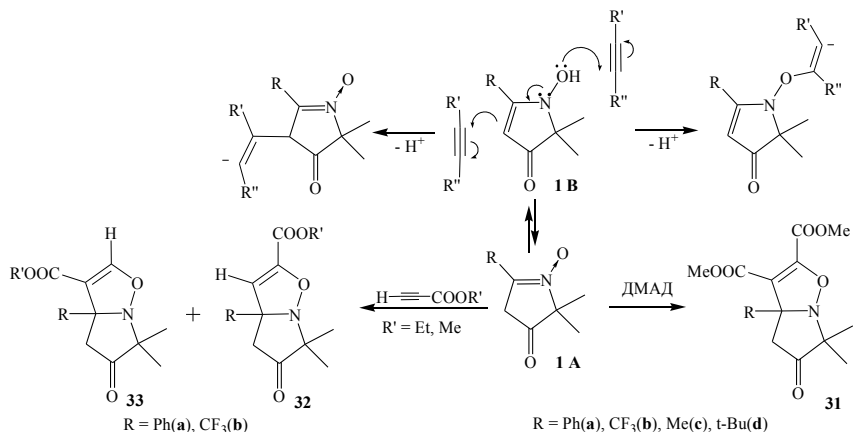


Схема 11

Интересно отметить, что в случае трифтометилзамещенного **1b** и фенолзамещенного **1a** пирролинов преобладающими оказываются разные региоизомеры. Так, в первом случае основным продуктом реакции является изомер **32b**, а во втором – изомер **33a**. Этот факт дает основания утверждать, что реакция подчиняется влиянию орбитального, а не зарядового контроля, то есть происходит как синхронный процесс.

### 2.3 Взаимодействие производных 2,4-дигидро-3H-пиррол-3-он-1-оксида с бензальдегидом.

Ранее было показано, что взаимодействие производных пирролина **1a,c** с бензальдегидом в щелочной среде приводит к образованию продуктов конденсации **34a,c**. Дальнейшие превращения полученных соединений **34** в работе не изучались, хотя в результате их окисления можно было ожидать образование радикалов, которые, очевидно, представляли бы интерес в качестве парамагнитных лигандов – «мостиков», эффективно передающих спиновую плотность (Схема 12).

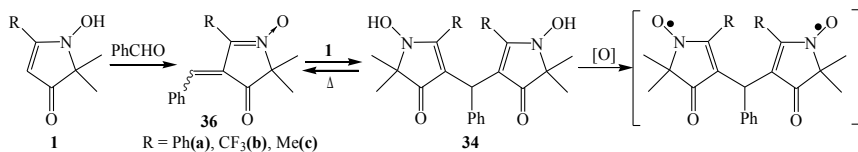
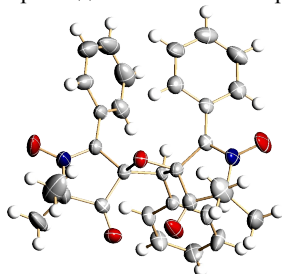


Схема 12

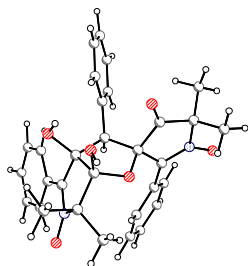
В настоящей работе было продолжено изучение реакции конденсации производных пирролина **1** с бензальдегидом в щелочной среде. Показано, что качественный и количественный состав реакционной смеси существенным образом зависит от условий проведения реакции, в частности, от количества катализатора – метилата натрия и от времени протекания реакции. Реакция осложняется легкостью окисления как исходных пирролинов **1**, так и продуктов, образующихся в результате реакций конденсации.

Из реакционной смеси, образующейся при взаимодействии пирролинов **1** с бензальдегидом в атмосфере аргона, были выделены продукты конденсации кротоно-

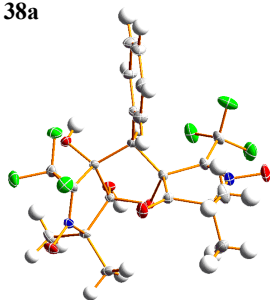
вого типа **36**, а также соединения **34**, образующиеся в результате дальнейшего присоединения аниона пирролина **1** к продуктам кротоновой конденсации **36** (Схема 12).



**Рис 2.** Кристаллическая структура соединения **37**



**Рис 3.** Кристаллическая структура соединения **38a**



**Рис 4.** Кристаллическая структура соединения **38b**.

вать молекулу кислорода и давать либо соединение **39**, вследствие внутримолекулярного взаимодействия радикальных центров, либо оксетан **37**, вследствие взаимодействия с другими молекулами (Схема 13).

Соотношение продуктов **34** и **36** зависит от времени проведения реакции. Так, согласно данным ТСХ реакционной смеси, первоначально происходит накопление соединения **36**, которое далее расходуется на образование продукта **34**. Поскольку реакция конденсации обратима, в определенный момент количество продукта **34** начинает уменьшаться, при этом наблюдается увеличение количества соединения **36**. Обратимость образования продукта конденсации двух молекул пирролина и одной молекулы бензальдегида иллюстрируется также неустойчивостью этих соединений к нагреванию (Схема 12).

Следует отметить, что спектральные характеристики соединения **34a** (данные ИК- и ЯМР  $^1\text{H}$ -спектров) отличаются от таковых, описанных ранее в литературе для этого соединения, что свидетельствует, скорее всего, об ошибочности приписанной ранее структуры.

При проведении реакции пирролинов **1** с бензальдегидом в присутствии кислорода воздуха вместе с обычными продуктами конденсации **34** и **36**, в зависимости от условий проведения, могут быть выделены продукты последующего окисления – производные оксетана **37** и тетрагидрофурана **38a,b**. Строение всех продуктов окисления было установлено с помощью рентгеноструктурного анализа. (Рис. 2-4).

Образование продукта **37** может происходить либо непосредственно в ходе реакции в случае, если ее проводят в присутствии кислорода воздуха, либо на стадии обработки реакционной смеси, если реакция проводится в атмосфере инертного газа. Об образовании оксетана **37** именно по радикальному пути говорит тот факт, что пирролины типа **1** легко образуют винилнитроксильные радикалы при действии различных окислителей. Кроме того, при окислении соединения **34b** был получен диоксалан **39** (Рис. 5), что прямо свидетельствует о возможности образования радикала **35**, который далее способен захватывать молекулу кислорода и давать либо соединение **39**, вследствие внутримолекулярного взаимодействия радикальных центров, либо оксетан **37**, вследствие взаимодействия с другими молекулами (Схема 13).

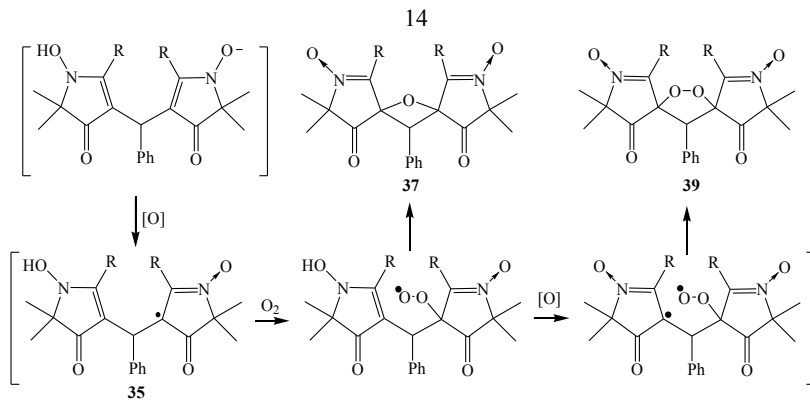
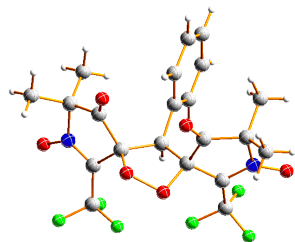


Схема 13

При проведении реакции с избытком основания и при увеличении времени реакции удается выделить 2',4-замещенные производные



**Рис 5.** Кристаллическая структура соединения **39**.

2а,6а-дигидрокси-5',5',6,6-тетраметил-3-фенил-3,3а,6,6а-тетрагидроспиро[фуро[2,3-с]пиррол-2,3'-пиррол]-4'(5'H)-он-1',5'-диоксида **38a,b**. Вероятно, соединения **38** образуются из оксетана **37** в результате нуклеофильного раскрытия оксетанового цикла под действием атаки гидроксид-аниона и последующей циклизации аниона **40** (Схема 14). Следует отметить, что ИК-спектр соединения **38a** полностью совпадает с ИК-спектром, описанным в литературе как спектр соединения **34a**. При этом он принципиально отличается от ИК-спектра соединения **34a**, синтезированного в ходе настоящей работы, что означает, что строение

полученного продукта (**38a**) ранее было определено ошибочно.

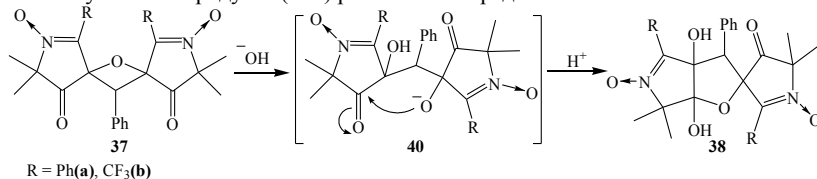


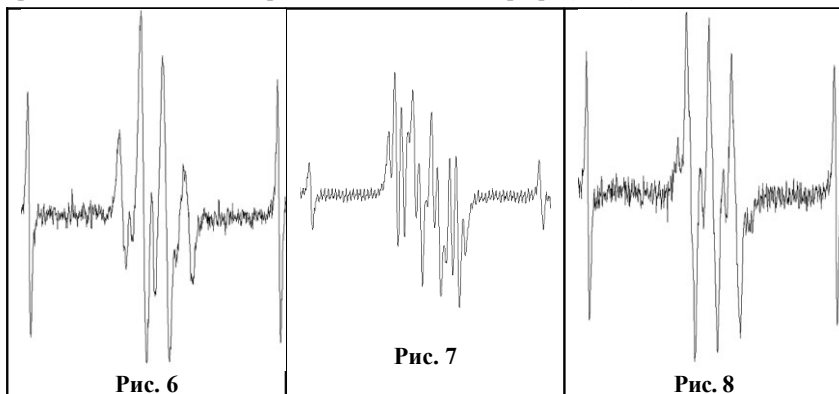
Схема 14

## 2.4 Окислительные превращения производных 4-[[2,2-диметил-1-оксидо-3-оксо-2,4-дигидро-3H-пиррол-4-ил](фенил)метил]-2,2-диметил-2,4-дигидро-3H-пиррол-3-он-1-оксида

Производные 2,2-диметил-2,4-дигидро-3H-пиррол-3-он-1-оксида **1** способны окисляться в винилнитроксильные радикалы при действии различных окислителей. В том случае, если заместитель в положении 4 пирролинового цикла отсутствует, образующиеся радикалы легко рекомбинируют с образованием димеров. Если в положении 4 гетероцикла имеется заместитель, рекомбинация затруднена, и, в зависимости от характера этого заместителя, образующиеся винилнитроксильные ра-

дикалы могут быть достаточно устойчивыми. Таким образом, можно было ожидать, что радикал **35**, образующийся при окислении соединения **34**, может оказаться устойчивым соединением (Схемы 12, 15).

Обнаружено, что соединения **34** легко окисляются в эфире и диоксане такими окислителями, как  $MnO_2$ ,  $PbO_2$  с образованием радикалов **35**, о чем свидетельствует спектр ЭПР этих соединений. Так, спектр ЭПР соединения **35a** представляет собой триплет дублетов с  $a_N = 7.70$  G и  $a_H = 7.38$  G (Рис. 6). Спектр радикала **35b** представляет собой сложный мультиплет, вследствие того, что, помимо расщепления на атомах азота и водорода, наблюдается также расщепление на атомах фтора (Рис. 7).



Спектры ЭПР реакционных смесей:

**Рис. 6: 34a(H)**, окисление  $PbO_2$  в диоксане, 2 мин. **35a(H)**: кватер  $a_N = 7.70$  G,  $a_H = 7.38$  G,  $g \approx 2.0070$ .

**Рис. 7: 34b**, окисление  $PbO_2$  в диоксане, 4 мин. **35b**:  $a_N = 7.08$  G,  $a_H = 6.17$  G,  $a_F = 2.32$  G (3F),  $g = 2.0065$ .

**Рис. 8: 34a(D)**, окисление  $PbO_2$  в диоксане, 2 мин. **35a(D)** триплет  $a_N = 7.70$  G,  $a_D = 1$  G,  $g = 2.0070$  + **35a(H)** кватер  $a_N = 7.70$  G,  $a_H = 7.38$  G.

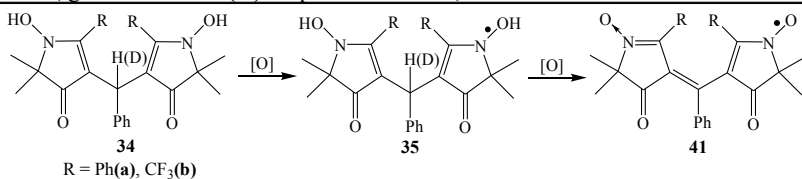
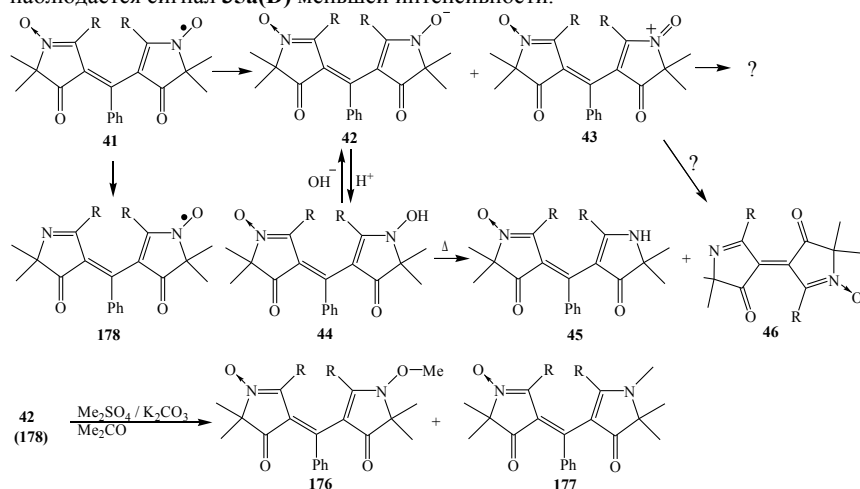


Схема 15

При увеличении времени реакции происходит дальнейшее окисление, приводящее к отщеплению атома водорода от центрального углеродного атома с образованием винилнитроксильных радикалов **41**, обладающих длинной цепью  $\pi$ -сопряжения и фактически являющихся винилогами нитронилнитроксильных радикалов (Схема 15). Факт последовательного образования радикалов **41** из их предшественников **35** был подтвержден методом спектроскопии ЭПР, для чего был синтезирован дейтерозамещенный аналог **34a(D)** – из пирролина **1a** и дейтеробензальдегида- $d_1$  (PhCDO). По данным спектроскопии ЯМР  $^1H$ , содержание дейтерия у центрального атома углерода в молекуле **34a(D)** составляло 85 %. Спектр ЭПР радикала

**35a(D)** представляет собой триплет с константой СТВ  $a_N = 7.7$  G, малая величина константы СТВ  $a_D = 1$  G –практически не влияет на вид спектра соединения **35a(D)** (Рис. 8). На основании этих данных сделан вывод о том, что наблюдаемая в спектре ЭПР радикала **35a(H)** дублетная константа СТВ  $a_H = 7.38$  G относится к расщеплению именно на этом атоме водорода. Судя по спектру ЭПР, в образце радикала **35a(D)** содержится около 15% *H*-замещенного соединения **35a(H)**, что согласуется с данными ЯМР  $^1H$  его диамагнитного предшественника **34a(D)**. При дальнейшем окислении (27 мин.) вид спектра изменяется – становится квинтетом с константой СТВ  $a_N = 3.80$  G, что свидетельствует о расщеплении на двух эквивалентных атомах азота в радикале **41**. Процесс окисления **35a(D)** в **41a** происходит несколько медленнее, чем в случае аналогичных водородзамещенных соединений, что может быть связано с наличием кинетического изотопного эффекта в этой реакции. Так, при проведении реакции в течение 75 минут, процесс окисления **35a(D)** в **41a** не завершается, и в спектре ЭПР реакционной смеси, наряду с сигналом радикала **41a**, наблюдается сигнал **35a(D)** меньшей интенсивности.



Радикалы **41** имеют интенсивную оранжево-красную окраску. В протонодonorной среде радикалы **41**, по всей видимости, диспропорционируют на соответствующие анионы **42** и оксоаммониевые катионы **43**. Последние, будучи неустойчивыми соединениями, вероятно, разлагаются. Процесс диспропорционирования ускорится в присутствии оснований, о чем свидетельствует быстрое исчезновение спектра ЭПР раствора. Водные растворы соединений **42** имеют интенсивную малиново-фиолетовую окраску. При подкислении анионы **42** превращаются в производные 4-[фенил(5,5-диметил-2-фенил-1-оксидо-4-оксо-4,5-дигидро-3*H*-пиррол-3-илиден)метил]-1-гидрокси-2,2-диметил-5-фенил-1,2-дигидро-3*H*-пиррол-3-она **44**, имеющие красно-оранжевую окраску. Соединения **44**, являются довольно сильными кислотами: их растворы в протонных растворителях имеют отчетливую кислую среду и соответствующий анионам **42** цвет.



Полученный перекристаллизацией из смеси гексана с этилацетатом монокристалл соединения **44b** по данным рентгено-структурного анализа в действительности включает в свой состав два соединения – **45** и **46**

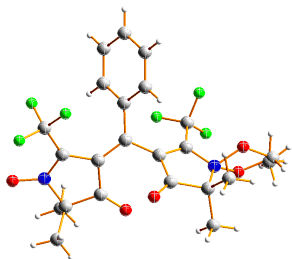


Рис 9. Кристаллическая структура соединения **47**.

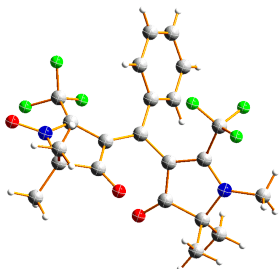


Рис 10. Кристаллическая структура соединения **48**.

в соотношении 2 : 1. Процесс дезоксигенирования соединения **44b** самого по себе в столь мягких условиях представляется маловероятным. По всей видимости, дезоксигенирование происходит в результате каталитического действия небольшого количества радикала **41b**, содержащегося в образце. Как отмечалось ранее, радикалы **41** являются винилогами нитронилнитроксильных радикалов, производных 4,5-дигидро-1*H*-имидазола, которые, как известно, претерпевают спонтанное дезоксигенирование в иминонитроксильных радикалах даже при комнатной температуре. Механизм этого превращения неизвестен, но сам этот процесс зачастую сопровождается реакцией получения нитронилнитроксильных радикалов. По-видимому, и в случае соединения **44** дезоксигенирование происходит аналогичным образом. Соединение **46** образуется как побочный продукт дальнейших окислительных превращений, не исключено также, что оно является одним из продуктов разложения оксоаммониевого катиона **43**, образующегося при диспропорционировании радикалов **41** (Схема 16).

Установить строение анионов (солей) **42** данных кислот оказалось затруднительным, поскольку в растворах, по всей видимости, присутствует несколько различных таутомерных форм, о чем свидетельствует спектр ЯМР  $^1\text{H}$  этих соединений. Кроме того, в полученных образцах кристаллических солей присутствует заметное количество кристаллизационной воды, удалить которую не удастся, и сигнал ее наблюдается в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$ . В связи с этим, для подтверждения строения как аниона **42b**, так и кислоты **44b** было проведено алкилирование калиевой соли **42b-K** диметилсульфатом в ацетоне в присутствии основания. В результате был выделен метиловый эфир **47** (Рис. 9) и, наряду с ним, неожиданно был обнаружен второй, минорный продукт, который оказался *N*-метилзамещенным производным **48** (Рис. 10, схема 16). Очевидно, появление соединения **48** в реакционной смеси связано с присутствием в ней его предшественника – радикала **49**, который образовался еще на стадии окисления при получении радикала **41b**.

## ВЫВОДЫ

1. Взаимодействие енаминокетонов, производных нитроксильных радикалов имидазолидина, с реагентом Вильсмайера приводит к образованию диметиламино-метиленазамещенных производных 3-имидазолин-1-оксила, которые в кислой среде претерпевают либо гидролитическое отщепление всей диметиламинометиленовой группировки, либо ее гидролиз в альдегидную группу; эти направления реакции являются конкурирующими. В то же время, аммонолиз этих соединений в водно-

спиртовой среде приводит к образованию аминотетразамещенных соединений, образования незамещенных  $\alpha$ -аминокетонов не происходит.

2. Показано, что наличие нитронной группы в составе молекулы субстрата оказывает существенное влияние на направление реакции с реагентом Вильсмайера, определяя первоначальное направление электрофильной атаки – атом кислорода, независимо от возможности енолизации нитронной группы, приводящей, в частности, к возникновению сопряженной  $\alpha$ -гидроксиаминовой группировки. Далее следует ряд превращений (перегруппировок), приводящих к образованию конечных продуктов реакции.

- В случае реакции Вильсмайера с  $\alpha$ -гидроксиаминокетонами – производными 2,2-диметил-2,4-дигидро-3H-пиррол-3-он-1-оксида – первоначальная атака по нитронному атому кислорода приводит к потере заместителя у атома азота и приводит последовательно к монохлорзамещенным  $\alpha$ -аминокетонам, а затем к дихлорзамещенным производным 2H-пирролов.

- Образование продуктов формилирования не зарегистрировано.

- Обнаружена перегруппировка *N*-безилоксипроизводных, приводящая к миграции этих групп к  $\alpha$ -аминовому атому – в положение 4 гетероцикла пирролина. Показано, что эта перегруппировка может протекать межмолекулярно.

3. Обнаружено, что продуктом реакции нитроенамина - производного имидазолидин-1-оксида - с реагентом Вильсмайера является нитроксильный бирадикал – фуроксан, который был далее превращен в диоксим-бирадикал – перспективный парамагнитный лиганд.

4. Показано, что производные 2,2-диметил-2,4-дигидро-3H-пиррол-3-он-1-оксида взаимодействуют с ДМАД и пропиолатами не по схеме нуклеофильного присоединения к активированной тройной связи углерод-углерод, а по типу реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения, давая производные 3a,4,5,6-тетрагидропирроло[1,2-b]изоксазола. В случае пропиолатов реакция происходит нерегиселективно.

5. Взаимодействие 5-фенил- и 5-трифторметилзамещенных 2,2-диметил-2,4-дигидро-3H-пиррол-3-он-1-оксидов с бензальдегидом приводит к образованию продуктов конденсации кротонового типа, которые далее превращаются в продукты присоединения по Михаэлю. При проведении реакции конденсации в присутствии кислорода воздуха образуются продукты окисления и их последующих трансформаций: производные оксетана – 3,3,10,10-тетраметил-6-окса-1,3,8-трифенил-2,9-диазаспиро[4.1.4.1]додека-1,8-диен-4,11-дион-2,9-диоксид, тетрагидрофурана – 3a,6a-дигидрокси-5',5',6,6'-тетраметил-2',3,4-трифенил-3,3a,6,6a-тетрагидроспиро[фуоро[2,3-с]пиррол-2,3'-пиррол]-4'(5'H)-он-1',5'-диоксид и диоксаланана – 3,3,10,10-тетраметил-6-фенил-1,8-бис(трифторметил)-12,13-диокса-2,9-диазадиспиро[4.1.4.2]тридека-1,8-диен-4,11-дион-2,9-диоксид.

6. Окисление производных 4-{{2,2-диметил-1-оксидо-3-оксо-2,4-дигидро-3H-пиррол-4-ил}-(фенил)метил}-2,2-диметил-2,4-дигидро-3H-пиррол-3-он-1-оксида приводит к образованию персистентных сопряженных нитроксильных радикалов производных 4-[фенил-(5,5-диметил-1-оксидо-4-оксо-4,5-дигидро-3H-пиррол-3-илиден)метил]-1-оксил-2,2-диметил-1,2-дигидро-3H-пиррол-3-она.

**Основные результаты исследований изложены в следующих работах:**

1. Беккер, К.С., Рощупкина, Г.И., Рыбалова, Т.В., Гатиллов, Ю.В., Резников, В.А. Превращения сопряженных енаминов ряда имидазолидин-1-оксида в реакции Вильсмайера-Хаака // Изв. РАН, Сер. хим., - 2007. - № 6. - С. 1165-1170.
2. Becker, Ch., Roshchupkina, G., Rybalova, T., Gatilov, Yu., Reznikov, V. Transformations of 2,2-dimethyl-2,4-dihydro-3*H*-pyrrol-3-on-1-oxide derivatives in the Vilsmeier-Haack reaction conditions // Tetrahedron - 2008. - V. 64. - P. 9191-9196.
3. Becker, Ch.S., Roshchupkina, G.I., Rybalova, T.V., Gatilov, Yu.V., Romanenko, G.V., Reznikov, V.A. Unexpected formation of polycyclic oxygen-containing spiroheterocycles in the reactions of 2,4-dihydro-3*H*-pyrrol-3-on 1-oxides with benzaldehyde // Mend. Comm. - 2008. - V. 18. - P. 297-299.
4. Беккер, К. С., Резников, В. А. Взаимодействие диметилацетилендикарбоксилата с производными 2,2-диметилпирролин-3-он-1-оксида. // Бултеровские сообщения. - 2009. - Т. 15. - № 2. - С. 12-15.

**Основные результаты диссертации доложены на отечественных и международных конференциях:**

5. Becker, Ch., Roshchupkina, G., Reznikov, V. Transformations of enamines of imidazolidine nitroxide series in the Vilsmeier reaction // 4th International Conference on Nitroxide Radicals: Synthesis, Properties and Implications of Nitroxides (SPIN-2005): Book of abstracts. – Novosibirsk, Russia, 2005, p. 49.
6. Беккер, К.С., Рощупкина, Г.И. Взаимодействие енгидроксиламинокетонных и родственных енаминов с электрофильными реагентами // Международная научная конференция молодых ученых «Ломоносов-2006»: Материалы конференции. – Москва, 2006, с. 156.
7. Беккер, К.С., Рощупкина, Г.И. Взаимодействие гетероциклических енаминов с некоторыми электрофильными реагентами // XVI Российская молодёжная научная конференция «Проблемы теоретической и экспериментальной химии»: Тезисы докладов. – Екатеринбург, 2006, с. 286.
8. Беккер, К.С., Рощупкина, Г.И., Бурдуков, А.Б., Резников В.А. Персистентные полиненасыщенные винилнитроксильные радикалы // Международная конференция по органической химии «Химия соединений с кратными углерод-углеродными связями»: Тезисы докладов. – Санкт-Петербург, 2008, с. 119-120.







Формат бумаги 60x84 1/16. Объем печати 1 печ. лист.  
Тираж 100 экз.

---

---

Отпечатано на ротапринте Новосибирского института органической химии  
им. Н.Н. Ворожцова СО РАН  
630090, г. Новосибирск, 90, пр. ак. Лаврентьева, 9.