

На правах рукописи

Кривенко Ольга Леонидовна

**Синтез и свойства стабильных 3-имидазолин-3-оксид-1-оксидов
с тройными связями**

02.00.03 – органическая химия

Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата
химических наук

Новосибирск - 2009

Работа выполнена в Институте химической кинетики и горения СО РАН

Научный руководитель доктор химических наук,
Василевский Сергей Францевич

Официальные оппоненты: доктор химических наук,
профессор Филимонов Виктор Дмитриевич

 доктор химических наук,
доцент Тихонов Алексей Яковлевич

Ведущая организация Иркутский институт химии им. А.Е.Фаворского
Сибирского Отделения РАН

Защита состоится 29 мая 2009 года в 19:15, на заседании диссертационного совета Д 003.049.01 при Новосибирском институте органической химии им. Н.Н.Ворожцова СО РАН по адресу: 630090, г. Новосибирск, пр. ак. Лавреньева, 9, НИОХ им. Н.Н. Ворожцова СО РАН.

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

Автореферат разослан » апреля 2009года

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор химических наук

Т.Д. Петрова

Общая характеристика работы

Актуальность темы. Стабильные нитроксильные радикалы привлекают к себе внимание исследователей, работающих на стыке химии, физики и биологии. Традиционно представители этого класса радикалов широко используются как спиновые зонды в биохимии, а также в области координационной химии в дизайне парамагнитных комплексов. В последнее время появились новые сферы их применения, прежде всего при исследовании процессов внутримолекулярного взаимодействия, например, в изучении магнитных эффектов в трех-спиновых триадах, возникающих при радиации парамагнитных молекул в *n*-алканах.

Поиск новых парамагнитных материалов с заданными магнитными и оптическими свойствами сдерживается жесткими структурными, электронными и стерическими требованиями к субстрату. В этом плане особенно перспективными представляются радикалы с этинильными группировками. Фрагмент $-C \equiv C-$ является удобным строительным элементом для конструирования спин-меченых молекул с заранее заданными электронными, геометрическими и магнитными параметрами. Действительно, с одной стороны, повышенная кислотность метинового протона позволяет легко функционализировать молекулу и создавать новые C-C-связи. С другой стороны, $-C \equiv C-$ звено способно участвовать в делокализации электронной плотности и обеспечивать жесткую пространственную структуру молекулы, нередко необходимых параметров для исследования тех или иных магнитных или оптических свойств.

Несмотря на хорошо развитую химию нитроксильных радикалов, ацетиленовые производные 3-имидазолин-3-оксид-1-оксидов до сих пор остаются неизученным классом соединений. В связи с этим разработка способов получения этого типа нитроксильных радикалов, несущих тройную связь, представляется актуальной задачей.

Работа выполнена в Лаборатории спин-меченых и ацетиленовых соединений Института химической кинетики и горения СО РАН в рамках темы НИР института 14.1 «Физико-химические исследования химической связи, структурных и термодинамических свойств веществ и материалов, в том числе в ходе их пре-

вращений» и по приоритетному направлению Объединенного ученого совета по химическим наукам по программе 17.3 «Химия растительных метаболитов. Медицинская химия».

Работа поддержана грантами Интеграционных проектов СО РАН: № 32 и № 54, гранта CRDF RUXO 008-NO-06, РФФИ № 02-03-32265 и № 07-03-00048а, а также Химическим сервисным центром СО РАН.

Цель работы. Цель настоящей работы состояла в разработке методов синтеза неизвестных ранее ацетиленовых производных ряда 3-имидазолин-3-оксид-1-оксила.

В соответствии с поставленной целью в ходе исследования выполнялись следующие задачи:

1. Изучение возможности применения классического метода синтеза для получения ацетиленовых производных 3-имидазолин-3-оксид-1-оксила – реакции дегидрогалогенирования соответствующих *виц*-дигалогеналканов.

2. Исследование возможности получения ацетиленовых производных 3-имидазолин-3-оксид-1-оксила путем применения реакции кросс-сочетания в различных ее вариантах:

а) ацетиленидного способа (метод Кастро);

б) каталитического кросс-сочетания терминальных ацетиленов с иодпроизводными ряда 3-имидазолин-3-оксида в системе (CuI-K₂CO₃-PPh₃-ДМФА);

в) кросс-сочетание терминальных ацетиленов с иодпроизводными ряда 3-имидазолин-3-оксида в системе (Pd(PPh₃)₂Cl₂-CuI-PPh₃-C₆H₆) (метод Соногаширы).

3. Изучение возможности получения терминальных ацетиленов 3-имидазолинового ряда и их простейших превращений.

Научная новизна и практическая значимость работы. Впервые разработаны методы синтеза ацетиленовых производных 3-имидазолин-3-оксид-1-оксила.

Впервые обнаружено новое направление в реакции Соногаширы - в условиях ацетиленовой конденсации - образование дегидродимеров алкинов-1 в отсутствие внешних окислителей, где в роли последних выступают собственно субстраты - парамагнитные галогенпроизводные 3-имидазолин-3-оксид-1-оксила.

Получены сведения о реакционной способности галогензамещенных производных ряда 3-имидазолина. Показано, что в реакции кросс-сочетания наиболее активны иодпроизводные ряда 3-имидазолин-3-оксид-1-оксила. Изучены преимущества и ограничения применимости трех разновидностей ацетиленовой конденсации.

Синтезированы новые функциональные производные нитроксильных радикалов ряда 3-имидазолин-3-оксид-1-оксила, несущих ацетиленовый фрагмент. Некоторые из них были использованы в качестве модельных систем в изучении явления спинового катализа в рекомбинации спин-коррелированных ион-радикальных пар, генерируемых при радиолизе в алкановых растворах.

Показана препаративная синтетическая ценность парамагнитных терминальных ацетиленовых производных ряда 3-имидазолин-3-оксид-1-оксила в реакциях, протекающих с участием тройной связи.

Апробация работы. Результаты настоящей работы были представлены на III конференции молодых ученых СО РАН, посвященной М.А. Лаврентьеву (Новосибирск, 2003); Международной конференции по химии гетероциклических соединений «Кост – 2005» (Москва, 2005); VIII Молодежной научной школе-конференции по органической химии (Казань, 2005); EUROMANR EENC Magnetic Resonance for the Future (Veldhoven, The Netherlands, 2005); 9th International Symposium on Spin and Magnetic Field Effects in Chemistry and Related Phenomena (Oxford, UK, 2005); XII; Blue Danube Symposium on Heterocyclic Chemistry (Tihany, Hungary, 2007); Congress on Magneto Sciences, (Hiroshima, Japan, 2007).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 7 статей в отечественных и зарубежных изданиях и тезисы 7 докладов на Российских и Международных Конференциях по органической химии.

Объем и структура работы. Диссертация изложена на 126 машинописных страницах и состоит из введения, трех глав, выводов и списка цитируемой литературы, включающего 122 наименований. Первая глава посвящена анализу литературных данных о методах получения ацетиленовых производных гетероциклических нитроксильных радикалов; вторая глава – изложению и обсуждению ре-

зультатов собственных исследований. Экспериментальная часть изложена в третьей главе. Работа содержит 3 таблицы и 4 рисунка.

Основное содержание работы

1. Синтез ацетиленовых производных 3-имидазолин-3-оксид-1-оксидов

Несмотря на большое разнообразие функциональных производных 3-имидазолиновых нитроксильных радикалов, ацетиленовые производные данного класса соединений не известны. Эта ситуация связана отнюдь не с отсутствием интереса к ацетиленовым производным 3-имидазолиннитроксила, а с трудностью их получения, что и подтвердило настоящее исследование.

В этой связи разработка методов синтеза ацетиленовых производных 3-имидазолинового ряда имеет самостоятельное синтетическое значение и будет стимулировать прогресс химии нитроксильных радикалов в целом, поскольку тройная связь, ввиду высокой и уникальной реакционной способности, позволяет осуществлять многообразные превращения парамагнитной молекулы. Наличие двух высоко реакционно-способных группировок предопределяет значение ацетиленовых производных 3-имидазолин-3-оксид-1-оксидов как перспективных синтонов многоцелевого назначения.

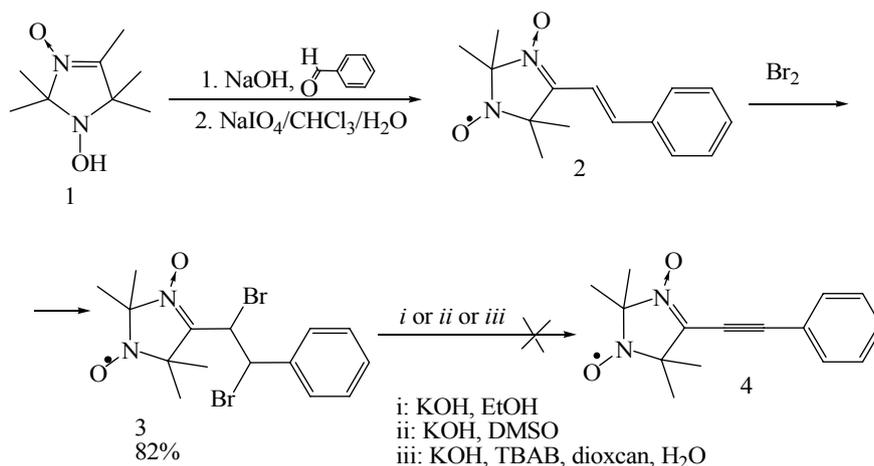
1.1. Реакции дегидрогалогенирования *виц.*-дигалогеналканов

Из литературных данных следует, что одним из распространенных методов получения алкил-, арил- или гетарилацетиленов является дегидробромирование соответствующих вицинальных дигалогеналканов в присутствии сильных оснований, таких как алкоголяты в спиртах, КОН в ДМСО, амида натрия в жидком аммиаке или *n*-BuLi в гексане или эфире.

Нами была предпринята попытка использовать этот метод для синтеза целевых спин-меченых ацетиленов 3-имидазолинового ряда.

Реакция конденсации 1-гидрокси-2,2,4,5,5-пентаметил-3-имидазолин-3-оксида (1) с бензальдегидом в присутствии NaOH в метаноле при нагревании и последующее окисление NaIO₄ в смеси CHCl₃-H₂O приводит к образованию оле-

фина **2**. При взаимодействии алкена **2** с бромом в хлороформе при 5°C образуется дибромид **3** с выходом 82%. Реакция дегидробромирования дигалогенида **3** проводилась под действием KOH в кипящем абс. этаноле в течение трех часов. При этом наблюдалось сильное осмоление реакционной массы и целевой продукт 4-ацетиленил-3-имидазолин-3-оксид-1-оксил **4** выделить не удалось. К аналогичному результату привело проведение реакции в системе KOH-DMCO.



Попытка использовать более мягкие условия – KOH-ТБАБ-диоксан-вода при комнатной температуре в течение двух суток – также не привела к успеху, был выделен исходный дибромид **3**.

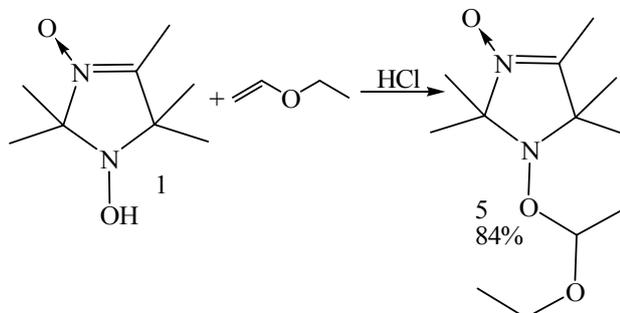
Таким образом, классические методы дегидрогалогенирования парамагнитного дибромолефина **3** оказались непригодны для получения ацетиленовых производных имидазолин-3-оксид-1-оксидов.

1.2. Ацетиленовая конденсация диамагнитных бромпроизводных 3-имидазолин-3-оксидов с алкинами-1 в условиях медно-палладиевого катализа

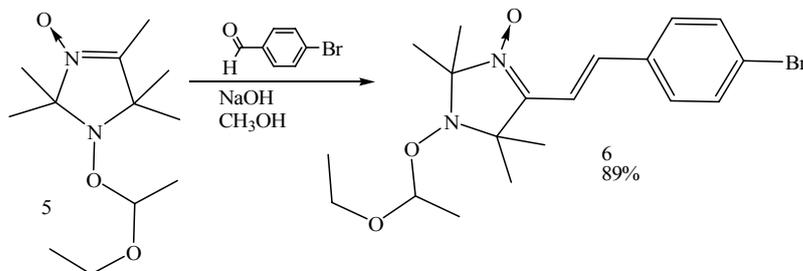
В настоящее время одним из самых распространенных методов синтеза арил(гетарил)ацетиленов является реакция кросс-сочетания Соногаширы - взаимодействие ароматического галогенпроизводного с алкином-1, которая протекает в каталитической системе (Pd(PPh₃)₂Cl₂-CuI-PPh₃) в присутствии амина (диэтиламин, триэтиламин, пирролидин) в инертной атмосфере.

На первом этапе, чтобы избежать возможных осложнений, связанных с наличием лабильной группы N—OH в субстрате, было решено предварительно защитить 1-гидроксигруппу.

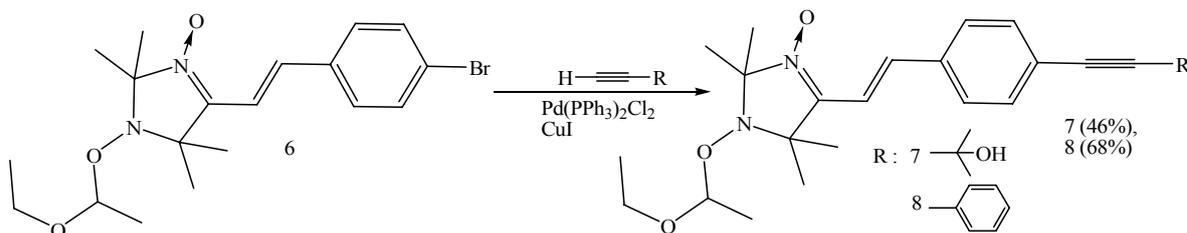
Взаимодействие пентаметилимидазолина **1** с этилвиниловым эфиром (ЭВЭ) в присутствии следовых количеств соляной кислоты в бензоле при температуре 40°C приводит к 1-(*O*-этоксиэтил-1)-3-имидазолин-3-оксиду **5**, выход которого составил 84%.



Конденсация ацетала **5** с *n*-бромбензальдегидом протекает гладко. Ацетальное производное **6** было получено с высоким выходом (89%).

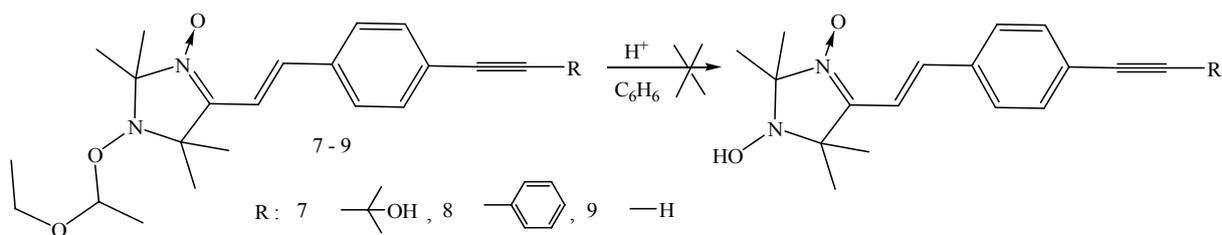


Кросс-сочетание бромацетала **6** с диметилэтинилкарбинолом (ДМЭК) и с фенилацетиленом (ФА) проводилось в каталитической системе [Pd(PPh₃)₂Cl₂-CuI-PPh₃] в смеси бензол - триэтиламин при 80°C. Реакция с ДМЭК протекает с меньшим выходом продукта **7** (46%) по сравнению с ФА **8** (68%).



Показано, что диамагнитный спирт **7** в условиях обратной реакции Фаворского в присутствии прокаленного гидроксида калия в кипящем толуоле приводит к терминальному диамагнитному ацетилену **9** с высоким выходом (83%).

Однако, попытки снять ацетальную защиту в соединениях **7-9** в присутствии следовых количеств соляной кислоты в бензоле при нагревании оказались безуспешны. В ходе реакции наблюдалось сильное осмоление и выделить ожидаемые продукты не удалось.

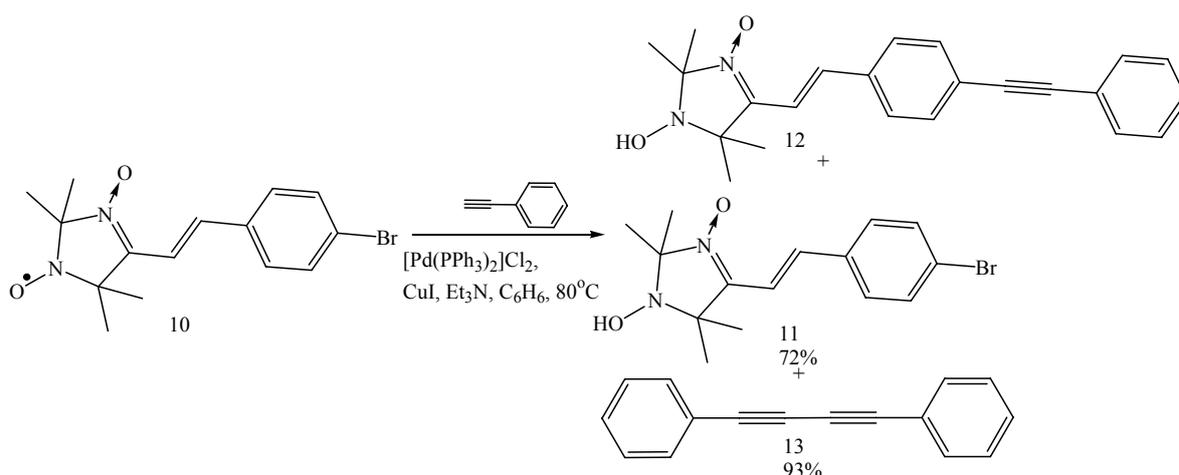


Хотя данный способ оказался не пригодным для получения ацетиленовых производных 3-имидазолин-3-оксид-1-оксидов, он позволяет получать диамагнитные ацетиленовые производные ряда 3-имидазолин-3-оксида.

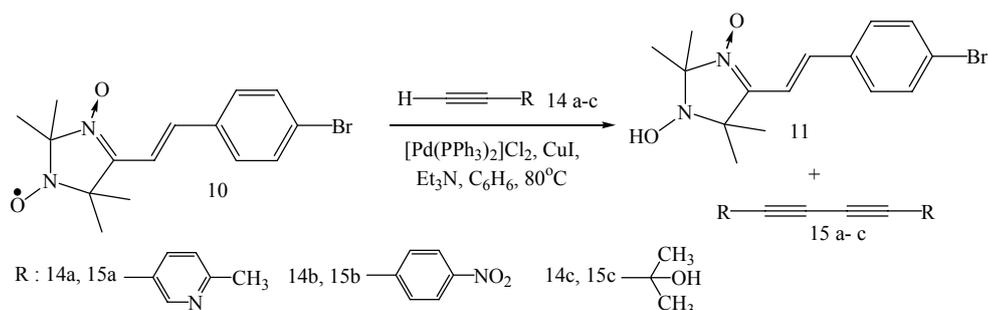
1.3. Кросс-сочетание алкинов-1 с бромпроизводным имидазолин-3-оксид-1-оксида в стандартных условиях реакции Соногаширы (Pd(PPh₃)₂Cl₂-CuI- PPh₃-Et₃N)

Поскольку использовать ацетальную защиту в синтезе радикалов не удалось, нами было изучено кросс-сочетание непосредственно парамагнитного производного – бромзамещенного имидазолин-3-оксид-1-оксида **10** с небольшим избытком ФА в стандартных условиях реакции (Pd(PPh₃)₂Cl₂-CuI-PPh₃) в смеси триэтиламин-бензол при 80°C в атмосфере аргона.

Однако, результат эксперимента оказался неожиданным – в ходе реакции получена смесь веществ, после очистки и разделения которой были выделены следовые количества диамагнитного продукта **12**, гидроксиламин **11** (71%) и дегидродимер фенилацетилена **13** (93%).



Аналогично протекала реакция бромидов **10** и с другими терминальными ацетиленами, такими как *n*-нитрофенилацетилен, 6-метил-3-этинилпиридин и ДМЭК. Во всех случаях имело место образование гидроксиламина **11** (54-88%) и соответствующих дегидродимеров алкина-1 (43-76%).



Этот неожиданный результат побудил нас подробнее изучить эти реакции.

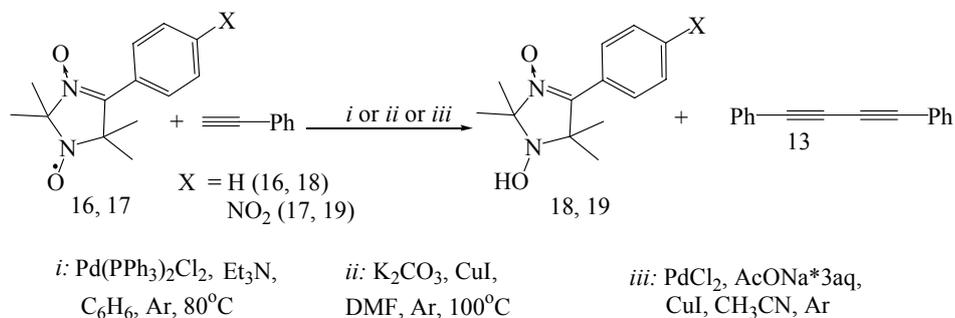
На модельных опытах нами была изучена роль нитроксильного радикала и катализатора в окислительном процессе, протекающем в инертной атмосфере.

Первоначально радикал **16** или **17** выдерживают с ФА, триэтиламин в бензоле при температуре 80°C в атмосфере аргона 5 ч (*метод i*). В течение этого времени образование гидроксиламина **18** или **19**, а также дегидродимера **13** фенилацетилена не происходило (ТСХ-контроль). Затем в реакционную массу был добавлен $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ в каталитических количествах (2 мол%). Добавление палладиевого катализатора привело к восстановлению нитроксильных радикалов **16** или **17** до соответствующих гидроксиламинов **18** (66%) и **19** (91%) и образованию дегидродимера **13** (66 и 74% соответственно).

Чтобы выявить, является ли соль меди ответственной за образование π -комплекса, был проведен модельный синтез с одновалентной солью меди (*метод ii*). Действительно, после нагревания смеси нитроксила **16** и поташа с ФА в ДМФА в течение 3 ч не происходит образования **13** и **18** (ТСХ-контроль). Затем в реакционную массу был добавлен CuI в каталитических количествах (20 мол%). Добавление медного катализатора привело к восстановлению нитроксильного радикала **16** до соответствующего гидроксиламина **18** (68%) и образованию дегидродимера **13** (84%) в течение 2 ч при температуре 100°C .

В присутствии PdCl_2 , CuI и неорганического основания ($\text{AcONa}\cdot 3\text{H}_2\text{O}$) (*метод iii*) образование дегидродимера фенилацетилена **13** (67% в случае **16** и 90% для **17**) и соответствующих гидроксиламинов **18** или **19** имело место даже при комнатной температуре в течение 8 ч, выходы диамагнитных **18** и **19** составили 28 и 94% соответственно.

Таким образом, нами показано, что нитроксильная группа может выступать в качестве окислителя при содействии солей палладия и меди. Мы полагаем, что роль солей Pd (II) и Cu (I) сводится к образованию π -комплекса, вызывающего ослабление связи C-H, что способствует усилению восстановительных свойств алкина-1.



Следует подчеркнуть, что это первый случай, когда в условиях реакции Соногаширы нитроксильная группа действует как окислитель, а терминальный ацетилен как восстановитель (за счет атома водорода C≡C-H фрагмента), в результате чего окислительное сдвигание терминальных ацетиленов идет в отсутствие внешних окислителей. Вероятно, побочному процессу способствует и тот факт, что нитронная группа (N→O), проявляя +M-эффект, снижает активность бромида в реакции кросс-сочетания, что в еще большей степени уменьшает вероятность образования целевых продуктов.

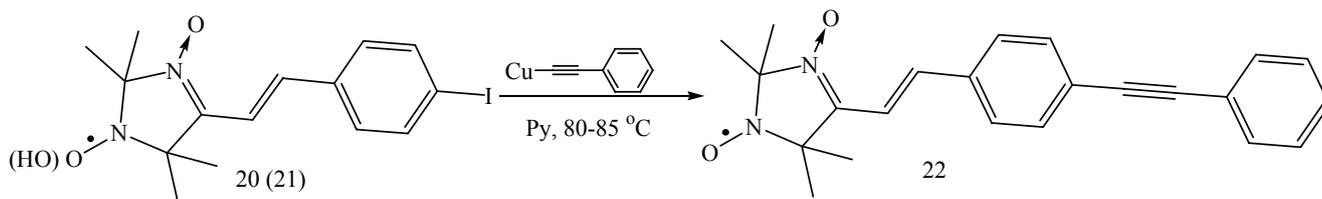
1.4. Кросс-сочетание диа- и парамагнитных иодпроизводных имидазолин-3-оксидов с медными солями алкинов-1 (реакция Кастро)

Образование побочных продуктов в реакциях нитроксидов, катализируемых палладиевыми комплексами и сопровождающихся окислительным сдвиганием алкина-1, побудило нас применить в качестве галогенового субстрата парамагнитные и диамагнитные иодсодержащие 3-имидазолин-3-оксиды (**20** и **21**), и использовать ацетиленидный метод для синтеза спин-меченых ацетиленовых соединений.

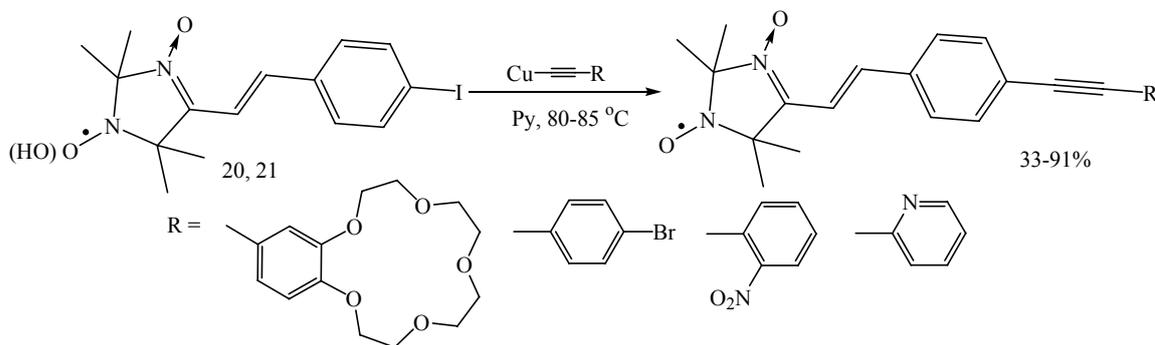
Было показано, что соединения **20** и **21** могут быть успешно применены в ацетиленидном синтезе.

В ходе кросс-сочетания соли ФА как с парамагнитным иодпроизводным **20**, так и с диамагнитным **21** в кипящем пиридине был получен единственный про-

дукт - 4-{2-[*p*-(фенил)этинилфенил]винил}-3-имидазолин-3-оксид-1-оксил **22** с выходом 83 и 85% соответственно.



Помимо медной соли ФА в реакцию кросс-сочетания могут вступать ацетилениды меди функционально-замещенных аренов и гетаренов. Выходы продуктов 35-90%.



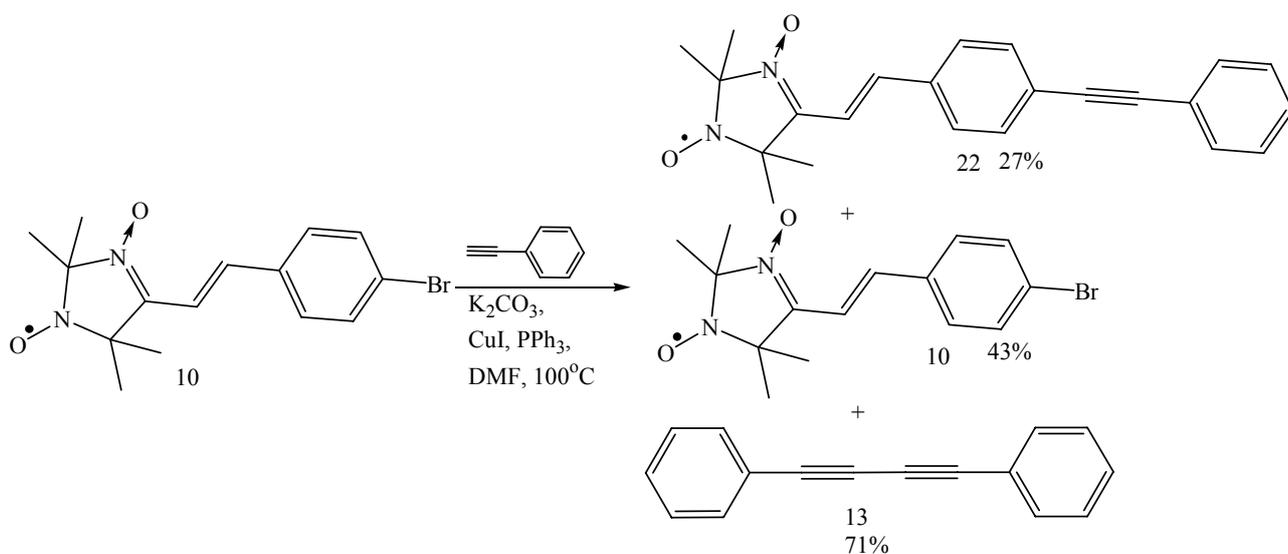
Таким образом, показана возможность применения в реакции кросс-сочетания ацетиленидов меди не только с акцепторными, но и с донорными заместителями. Кроме того, выявлено, что в качестве галогеновой компоненты могут выступать не только пара-, но и диамагнитные иодпроизводные. Этот факт, несомненно, имеет препаративное значение, поскольку позволяет сократить получение ацетиленовых производных ряда 3-имидазолин-3-оксид-1-оксидов на одну стадию и увеличить выходы конечных продуктов.

1.5. Кросс-сочетание галогенсодержащих 3-имидазолин-3-оксидов в каталитической системе CuI-K₂CO₃-PPh₃ (в отсутствие палладиевого комплекса)

Низкие выходы продуктов в отдельных случаях в синтезе ацетиленовых производных 3-имидазолиннитроксидов побудили нас предпринять попытку применить каталитический беспалладиевый вариант реакции кросс-сочетания галогенсодержащих 3-имидазолин-3-оксидов с алкинами-1 в системе CuI-PPh₃-K₂CO₃ в ДМФА при температуре 100-130 °С, поскольку, в сущности, эта система генерирует ацетилениды меди *in situ*. В случае успеха, это не только могло расширить

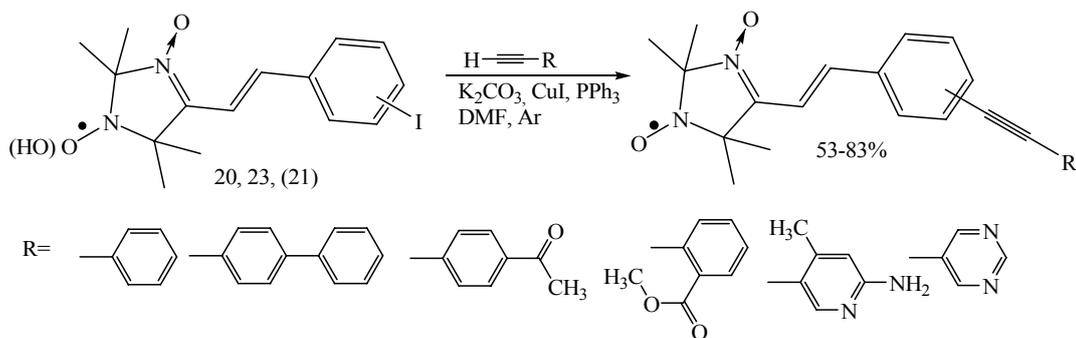
круг вовлекаемых в реакцию алкинов-1, но и давало надежду на применение более доступных и дешевых бромпроизводных как галогеновой компоненты.

Наше предположение оправдалось лишь частично - в реакции кросс-сочетания бромпроизводного 3-имидазолин-3-оксид-1-оксила **10** с ФА в течение 13 ч, помимо образования целевого продукта **22** с низким выходом (27%), наблюдалось образование значительного количества 1,4-дифенилбута-1,3-диина (**13**) (71%) (соотношение **10** с ФА составляло 1:1,5 (мол %)), а также был регенерирован исходный бромид **10** (43%).



Таким образом, найдено, что в каталитических условиях $\text{CuI-PPh}_3\text{-K}_2\text{CO}_3$ в ДМФА с терминальными ацетиленами взаимодействует даже химически менее активный бромид **10** с образованием ожидаемого спин-меченого несимметричного ацетилена **22**.

Однако, учитывая низкий выход ацетилена **22**, полученного из бромпроизводного **10**, мы обратились к применению более активного иодпроизводного. Действительно, взаимодействие как диамагнитного **21**, так и парамагнитных *meta*-**23** или *para*-**20** иодпроизводных с ароматическими и гетероароматическими терминальными ацетиленами в описанной выше системе при температуре $90\text{-}100^\circ\text{C}$ приводит к ацетиленовым производным ряда 3-имидазолин-3-оксид-1-оксидов с выходами 53-83%, время реакции составляет от 2,5 ч до 7 ч в зависимости от строения алкина-1.



Таким образом, нами показано, что для получения спин-меченых ацетиленовых производных 3-имидазолин-3-оксид-1-оксидов реакцией кросс-сочетания в условиях медного катализа наиболее подходящими субстратами являются более активные иодпроизводные 3-имидазолинового ряда, причем не только парамагнитные, но и диамагнитные.

1.6. Кросс-сочетание иодпроизводных 3-имидазолин-3-оксидов в условиях реакции Соногаширы ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2\text{-CuI-PPh}_3\text{-Et}_3\text{N}$)

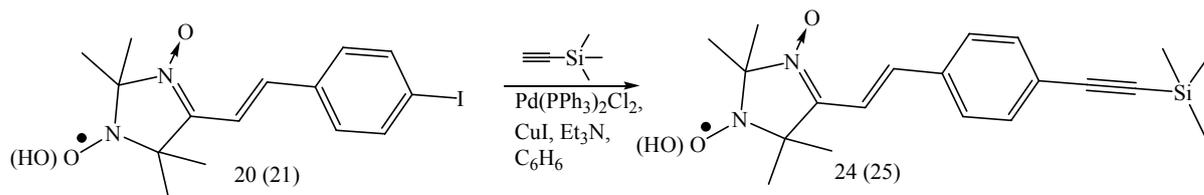
Несмотря на то, что реакция кросс-сочетания в условиях медного катализа ($\text{CuI-PPh}_3\text{-K}_2\text{CO}_3$, ДМФА, $90\text{-}100^\circ\text{C}$), приводящая к парамагнитным несимметрично замещенным ацетиленовым соединениям, имеет более общий характер по сравнению с ацетиленидным методом, этот способ не пригоден для синтеза терминальных ацетиленов - важных синтонов многоцелевого назначения. Иодиды **20**, **21** и **23** в этих условиях не взаимодействуют с ДМЭК с образованием третичных ацетиленовых спиртов, из которых по обратной реакции Фаворского можно было бы получить спин-меченые алкины-1. Применение в кросс-сочетании триметилсилилацетилена (ТМСА), который позволяет в дальнейшем также получать терминальные ацетилены, проблематично ввиду его низкой температуры кипения 50°C .

Как было показано в главе 1.3., кросс-сочетание алкинов-1 с бромзамещенным имидазолин-3-оксид-1-оксидом **10** в типичных условиях реакции Соногаширы не привело к образованию ацетиленовых производных ряда 3-имидазолин-3-оксид-1-оксила.

Как и в предыдущем случае (глава 1.5), мы применили тот же подход – изучили возможность использования более реакционно-способных иодпроизводных

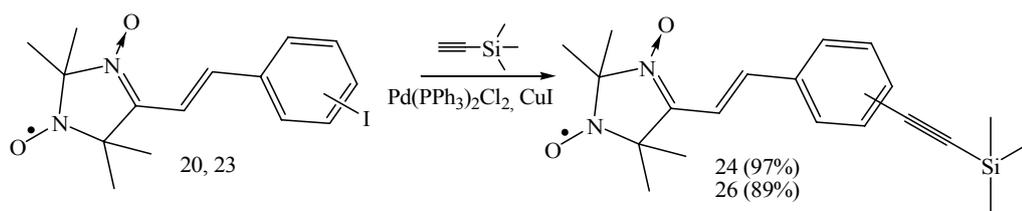
в качестве галогеновой компоненты в стандартных условиях реакции Соногаширы ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2\text{-CuI-PPh}_3\text{-Et}_3\text{N}$).

Показано, что диамагнитный иодид **21** реагирует с ТМСА с образованием парамагнитного продукта **24** и 1-гидрокси-3-имидазолин-3-оксида **25**. При этом обнаружено, что гидроксилламин **25** в процессе очистки легко превращается в нитроксильный радикал **24**, что затрудняет выделение диамагнитного силилпроизводного **25**. В результате этого выход чистого соединения **25** составил 7%.

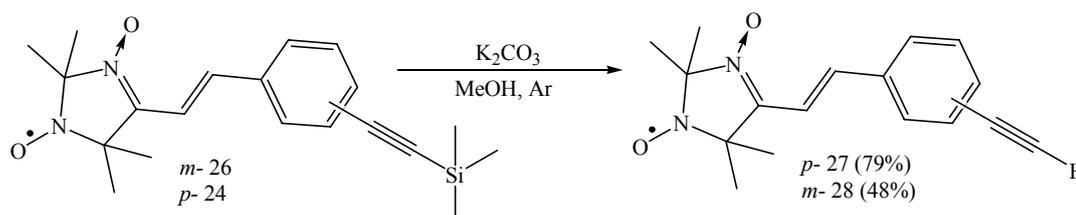


Ввиду того, что полученный диамагнитный силилацетилен **25** легко трансформируется в силилзащищенный 3-имидазолин-3-оксид-1-оксил **24**, представлялось более целесообразным в реакцию с ТМСА вводить непосредственно иодрадикал **20** или **23**, что и было весьма успешно осуществлено.

Итак, кросс-сочетание *m*- и *n*-иодфенилпроизводных 3-имидазолин-3-оксид-1-оксидов **20** или **23** с ТМСА в условиях реакции Соногаширы при температуре 45°C в течение 3-7 ч гладко приводит к ожидаемым спин-меченым силилацетиленам **24** и **26** с высокими выходами (97 и 89% соответственно).



Снятие силильной защиты у спин-меченых ацетиленов **24** и **26** проводилось в мягких условиях ($\text{K}_2\text{CO}_3\text{-MeOH}$ при комнатной температуре), время реакции составляло 1-1.5 ч, а выходы терминальных парамагнитных ацетиленовых соединений **27** (79%) и **28** (48%).



Таким образом, на основе реакции Соногаширы успешно разработаны методы синтеза ацетиленовых производных ряда 3-имидазолин-3-оксид-1-оксила. Доступность алкинов-1 с парамагнитными функциями представляет несомненный синтетический интерес ввиду наличия в молекуле двух высоко реакционно-способных центров.

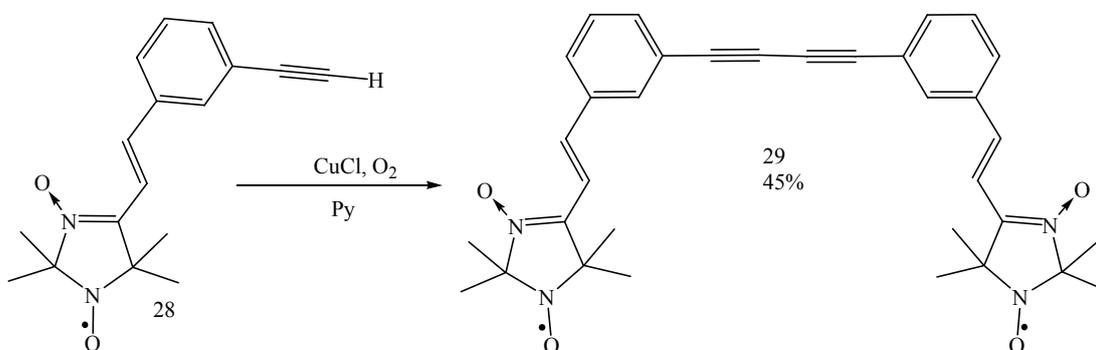
1.7. Характерные реакции с участием 2,2,5,5-тетраметил-4-{2-[*m*-(этинил)фенил]винил}-3-имидазолин-3-оксид-1-оксила

Как уже отмечалось выше, парамагнитные терминальные ацетилены ряда 3-имидазолин-3-оксида открывают широкие возможности в построении разнохарактерных моно- и полирадикалов за счет реакций с участием $\equiv \text{C-H}$ фрагмента ацетиленовой связи.

Реакции нитроксильных радикалов с участием концевой кратной связи производных 3-имидазолин-3-оксидов могут протекать как с сохранением спиновой метки, так и с ее потерей.

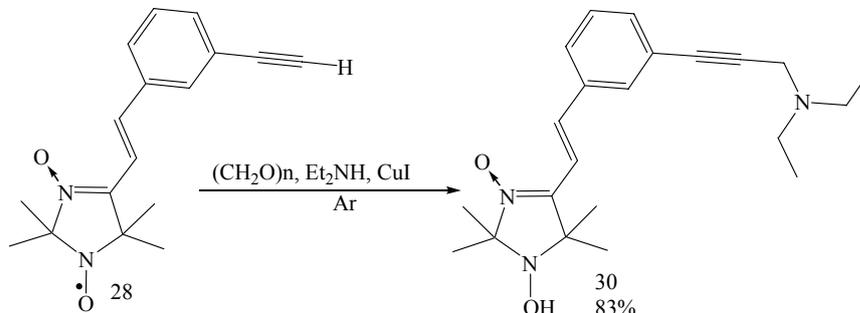
Первая из них - окислительное сдвайвание парамагнитного алкина-1 в присутствии солей одновалентной меди и кислорода воздуха в пиридине (реакция Хэя) с образованием симметричного диацетилена **29**.

Реакцию гомо-сочетания терминального алкина **28** проводили в токе воздуха в пиридиновом растворе в присутствии хлористой меди при комнатной температуре. Динитроксил с двумя ацетиленовыми связями **29** был получен с выходом 45%. При этом окислительное кросс-сочетание протекало с сохранением парамагнитного центра.



Другой важной реакцией в ряду ацетиленов является конденсация Манниха – аминометилирование терминальных ацетиленов. Мы рассмотрели возможность осуществления этой реакции на примере парамагнитного ацетилена **28**. Взаимо-

действие этинилсодержащего имидазолина **28** с диэтиламином и параформом в присутствии соли одновалентной меди в атмосфере аргона приводит к основанию Манниха **30** (83%). Реакция сопровождается восстановлением радикального центра, вероятно, за счет наличия в реакционной массе параформа.



Таким образом, нами показана возможность вовлечения этинильной группы парамагнитного 2,2,5,5-тетраметил-4-{2-[*m*-(этинил)фенил]винил}-3-имидазолин-3-оксид-1-оксила (**28**) в химические превращения с образованием как диа-, так и парамагнитного ацетиленовых производных.

Выводы

1. Разработаны методы синтеза ранее неизвестного класса нитроксильных радикалов - моно- и дизамещенных ацетиленовых производных 3-имидазолин-3-оксид-1-оксидов на основе трех типов реакций кросс-сочетания спин-меченых галогенпроизводных 3-имидазолинового ряда с терминальными ацетиленами или их медными солями.

2. Установлено, что иодпроизводные 3-имидазолин-3-оксид-1-оксила (в отличие от броманалогов) являются подходящими субстратами в синтезе ацетиленовых производных нитроксидов 3-имидазолинового ряда в реакциях кросс-сочетания с алкинами-1;

3. Показано, что в реакции кросс-сочетания иодсодержащих 3-имидазолин-3-оксидов в качестве ацетиленовой компоненты могут выступать медные соли разнохарактерных алкинов-1 (метод Кастро), за исключением простейших ацетиленовых аминов и спиртов;

4. Обнаружено, что каталитический беспалладиевый вариант кросс-сочетания иодпроизводных 3-имидазолин-3-оксид-1-оксила в системе $[\text{K}_2\text{CO}_3-$

CuI-Et₃N-PPh₃-ДМФА-110°C] применим для всех соединений в выбранном круге алкинов-1;

5. Выявлено, что каталитический вариант кросс-сочетания иодпроизводных 3-имидазолин-3-оксидов с алкинами-1 в системе [Pd(PPh₃)₂Cl₂-CuI-Et₃N] имеет преимущества, поскольку позволяет осуществлять реакцию Соногаширы при более низких температурах. Это открывает путь к синтезу триметилсилилацетиленов и далее к терминальным ацетиленовым производным ряда 3-имидазолин-3-оксид-1-оксила.

6. Впервые обнаружено, что в условиях реакции Соногаширы субстрат – парамагнитное бромпроизводное 3-имидазолинового ряда - выступает в качестве окислителя по отношению к алкину-1, приводя к соответствующим дегидродимерам исходного терминального ацетилена и диамагнитному гидроксиламину. Это может явиться новым методом мягкого окислительного кросс-сочетания терминальных ацетиленов в отсутствие внешнего окислителя.

Основное содержание диссертации опубликовано в работах:

1. Vasilevsky S.F., Klyatskaya S.V., Korovnikova O.L., Stass D.V., Amitina S.A., Grigor'ev I.A., Elguero J. First Acetylenic Derivatives of Stable 3-Imidazoline Nitroxides. // *Tetrahedron Lett.* – 2004. – № 45. – P.7741-7743.

2. Василевский С.Ф., Коровникова О.Л., Кляцкая С.В., Амитина С.А. 2,2,5,5-Тетраметил-4-[2-(*n*-арил/гетарил)этинилфенил]винил]-3-имидазолин-3-оксид-1-оксилы. // *Азотсодержащие гетероциклы*. Изд. IBS PRESS. Москва, под ред. В.Г. Карцева. – 2006. – Т. 2. – В главе «Избранные методы синтеза». – С.350-351.

3. Коровникова О.Л., Василевский С.Ф. 1-(*O*-Этоксизтил)-2,2,5,5-тетраметил-4-[2-(*n*-ацетиленилфенил)винил]-3-имидазолин-3-оксиды. // *Азотсодержащие гетероциклы*. Изд. IBS PRESS. Москва, под ред. В.Г. Карцева. – 2006. – Т. 2. – В главе «Избранные методы синтеза». – С.352-353.

4. Vasilevsky S.F., Klyatskaya S.V., Korovnikova O.L., Stass D.V., Amitina S.A., Grigor'ev I.A., Elguero J. Stable nitroxyl radicals with triple bonds: 4-acetylenyl-3-imidazoline-3-oxide-1-oxyls. // *Tetrahedron*. – 2006. V.62. – P.4597-4602.

5. Кривенко О.Л., Василевский С.Ф. Синтез и свойства первых представителей терминальных ацетиленов в ряду 3-имидазолин-3-оксид-1-оксила. // Изв. АН. Сер. хим. – 2007. – № 10. – С. 2048-2051.

6. Vasilevsky S.F., Krivenko O.L., Alabugin I.V. Oxidative coupling of alkynes mediated by nitroxyl radicals under Sonogashira conditions and Pd-free catalytic approach to stable radicals of 3-imidazoline family with triple bonds. // Tetrahedron Lett. – 2007. – № 48(46). P. 8246-8249.

7. Sergei F. Vasilevsky, Olga L. Krivenko, Vitalii R. Gorelik, Igor V. Alabugin. Synthetic and mechanistic aspects of cross-coupling of nitroxyl radicals of 3-imidazoline series with terminal alkynes. // Tetrahedron. – 2008.V.64. – P.8807-8814.

Основные результаты диссертации докладывались на следующих конференциях:

1. Волкова О.С., Калетина М.В., Клятская С.В., Коровникова О.Л., Магин И.М., Свиреденко Ф.Б., Стась Д.В. Магнитные и спиновые эффекты в многоспиновых системах // Материалы III конференции молодых ученых, посвященная М.А.Лаврентьеву – Новосибирск, 2003. – С.209.

2. Коровникова О.Л., Кляцкая С.В., Василевский С.Ф. Первые ацетиленовые производные стабильных 3-имидазолин-3-оксид-1-оксилов. // VIII Молодежная научная школа-конференции по органической химии. – Казань. – 2005. – С.214.

3. Sviridenko F.B., Korovnikova O.L., Matveeva A.G., Stass D.V., Vasilevsky S.F., Molin Y.N. Spin Triads in Liquid Irradiated n-alkanes. // 9th Inter. Symposium on Spin and Magnetic Field Effect in Chemistry and Phenomena. - University of Oxford, UK. – 2005. – P.123.

4. Sviridenko F.B., Korovnikova O.L., Matveeva A.G., Stass D.V., Vasilevsky S.F., Molin Y.N. Spin Triads in Liquid Irradiated n-alkanes. // EENC. Magnetic Resonance for the Future. – Veldhoven, The Netherlands. – 2005. – P.288.

5. Коровникова О.Л., Кляцкая С.В., Василевский С.Ф. Ацетиленовые производные 3-имидазолин-3-оксид-1-оксилов – новый класс стабильных радика-

лов. // Международная конференция по химии гетероциклов им. А.Н.Коста. – Москва. МГУ. – 2005. – С.392.

6. Vasilevsky S.F., Krivenko O.L. Synthesis of new family of stable radicals of the 3-imidazoline series with triple bonds. // XII. Blue Danube Symposium on Heterocyclic Chemistry. – Tihany, Hungary. – 2007. – P.43.

7. Vasilevsky S.F., Stass D.V., Krivenko O.L., Molin Y.N. Synthesis of New Family of Stable Radicals of 2- and 3-Imidazoline Series, Peculiarities of Magnetic Resonance Parameters and Phenomena of Spin Catalysis. // Intern. Congress on Magneto Sciences. - Hiroshima, Japan. – 2007. – P.24.

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

Отпечатано на ротапринтере Новосибирского института
органической химии СО РАН им. Н.Н. Ворожцова.
630090, Новосибирск, 90, пр. акад. Лаврентьева, 9.