

На правах рукописи

Морозов Денис Александрович

РЕАКЦИИ 1,3-ДИПОЛЯРНОГО ЦИКЛОПРИСОЕДИНЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ
4*H*-ИМИДАЗОЛ-3-ОКСИДА И ПИРРОЛИН-*N*-ОКСИДА И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ
В СИНТЕЗЕ НИТРОКСИЛЬНЫХ РАДИКАЛОВ

(02.00.03 - органическая химия)

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Новосибирск - 2010

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

Научные руководители: доктор химических наук, профессор
Григорьев Игорь Алексеевич

кандидат химических наук, доцент
Кириллюк Игорь Анатольевич

Официальные оппоненты: доктор химических наук, профессор
Ткачев Алексей Васильевич

кандидат химических наук, доцент
Просенко Александр Евгеньевич

Ведущая организация: Институт органической химии
им. Н.Д. Зелинского РАН

Защита состоится «23» апреля 2010 г. в 9¹⁵ на заседании диссертационного совета Д 003.049.01 в 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 « » марта 2010 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
д. х. н.

Петрова Т. Д.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы.

Небольшие молекулы нитроксильных радикалов с легко варьируемой структурой и простым ЭПР-спектром, чувствительным к различным параметрам окружения, представляют собой уникальный набор молекулярных зондов (инструментов) для исследования сложных молекулярных систем. Важнейшей областью применения таких зондов является биофизика, где нитроксильные радикалы используются для изучения строения и механизмов взаимодействия сложных биомолекул и исследования процессов, обеспечивающих различные аспекты жизнедеятельности клеток. Наличие неспаренного электрона позволяет использовать нитроксильные радикалы и в ЯМР-томографии в качестве т.н. контрастирующих агентов, ускоряющих спиновую релаксацию, что позволяет усилить сигнал и увеличить разрешение. Другое направление применения в биологии связано с их способностью чрезвычайно легко взаимодействовать с активными радикалами, образующимися в результате протекания различных окислительных процессов в живых системах. Благодаря этому нитроксильные радикалы блокируют развитие цепных радикальных процессов с участием активных форм кислорода, с которыми связывают развитие различных патологий.

Недостатком нитроксильных спиновых зондов является их быстрое восстановление в диамагнитные соединения в тканях живых организмов. Возможность восстановления радикалов оказывает негативное влияние и на перспективы фармакологического применения. Например, в ходе экспериментов на клеточных культурах показано, что нитроксиды являются активными радиопротекторами, а продукты их восстановления – нет.

Попытки найти решение проблемы устойчивости НР в биологических объектах неоднократно предпринимались различными группами исследователей. Для этого предложено использовать биодеградирующие полимеры, заключение НР во внутренние полости липосом или микрокапсул, комплексы или ковалентные соединения с циклодекстринами, кукурбит[*n*]урилами. Но предложенные методы лишь несколько увеличивают время жизни НР в биологических объектах, при этом ограничивают контакт спинового зонда с исследуемой средой и могут менять динамику спинового зонда, что затрудняет интерпретацию спектров.

Альтернативное решение указанной проблемы лежит через изменение структуры нитроксильного радикала. Установлено, что увеличение объема заместителей вблизи нитроксильного центра заметно затрудняет его восстановление аскорбатом и другими биогенными восстановителями.

Поиск эффективных методов синтеза нитроксильных радикалов с объемными заместителями вблизи радикального центра, обеспечивающими повышенную устойчивость к восстановлению, является важной и актуальной задачей.

Цель работы.

Целью диссертационной работы было исследование возможности использования реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения для получения нитроксильных радикалов с повышенной устойчивостью к восстановлению биогенными восстановителями, в том числе радикалов с рН-зависимым спектром ЭПР. В качестве исходных соединений были выбраны циклические нитроны – произ-

водные 4*H*-имидазол-3-оксида, как наиболее перспективные для получения рН-чувствительных нитроксильных радикалов, и оптически активный нитрон пирролинового ряда для синтеза пространственно затрудненных нитроксидов, устойчивых к восстановлению аскорбатом.

Научная новизна и практическая значимость.

В результате проведенных исследований предложена новая оригинальная последовательность превращений, позволяющая конструировать нитроксильные радикалы с объёмными спироциклическими фрагментами у α -атомов углерода нитроксильной группы. Для этого к α -атому углерода нитронной группы посредством конденсации или через присоединение реактива Гриньяра вводится заместитель, содержащий диполярофильный фрагмент (C=C – связь) на спейсере определённой длины. Внутримолекулярное 1,3-диполярное циклоприсоединение в таком алкенилнитроне приводит к образованию трициклического производного. Последующее селективное раскрытие изоксазолидинового цикла приводит к образованию у атома азота спиро-циклического фрагмента. Дальнейшее окисление полученных аминов позволяет с хорошими выходами получать нитроксильные радикалы.

Для восстановительного раскрытия изоксазолидинового цикла впервые использована система $Ti(O-iPr)_4/EtMgBr$, которая в мягких условиях с высокими выходами позволяет селективно получать 1,3-аминоспирты.

Показано, что при использовании оптически активных нитронов с трет-бутоксигруппами вблизи реакционного центра, реакция присоединения реактива Гриньяра и реакция внутримолекулярного 1,3-диполярного циклоприсоединения проходят стереоспецифично.

В процессе решения поставленной задачи был получен ряд новых производных 4*H*-имидазол-3-оксида с различными по характеру заместителями в положениях 2 и 5. Был предложен новый способ проведения стадии нитрозирования 5-метил-4*H*-имидазол-3-оксидов, позволяющий проводить реакцию при комнатной температуре с приемлемым выходом соответствующих оксидов. Было показано, что 5-циано-4*H*-имидазол-3-оксиды способны вступать в реакцию замещения нитрильной группы как с алифатическими аминами (диметиламин и пирролидин), так и с ароматическими (анилин, *n*-нитроанилин и 4-(диметиламино)анилин).

Подробно изучено поведение производных 4*H*-имидазол-3-оксида в реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения с различными диполярофилами: фенилизотиоцианатом, фенилизотиоцианатом, акрилонитрилом, диметилловым эфиром ацетилендикарбоновой кислоты, ацетилфенилацетиленом, *N*-фенилмалеимидом и норборненом. Установлено, что реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения производных 4*H*-имидазол-3-оксида с *N*-фенилмалеимидом и фенилизотиоцианатом обратимы.

Таким образом, результаты, полученные в данной работе, вносят значительный вклад в развитие химии гетероциклических азотсодержащих соединений, в том числе нитроксильных радикалов.

Практическая значимость работы состоит в разработке нового метода синтеза стабильных нитроксильных радикалов, в том числе с рН-зависимым спектром ЭПР. Предложенный метод является важным дополнением к классическим

методам синтеза нитроксидов. Наличие функциональных групп в образовавшемся спироциклическом фрагменте у α -атома(ов) углерода нитроксильной группы предполагает, с одной стороны, возможность синтеза новых производных, например, спиновых меток, а с другой – возможность дальнейшего уменьшения стерической доступности нитроксильного фрагмента за счет введения дополнительных заместителей. Всё это позволяет рассчитывать на широкое применение разработанных синтетических методов в химии нитроксильных радикалов в будущем.

Апробация работы.

Основные результаты обсуждены на Объединенном семинаре НИОХ СО РАН; отдельные части работы были представлены на Российских и Международных конференциях (Красноярск 2002, Новосибирск 2003, 2004, 2007, Саратов 2003, Лиссабон, Португалия 2003, Анкона, Италия 2008, Кисловодск 2009).

Публикации.

Основной материал диссертации опубликован в 4 статьях, 1 сборнике материалов конференции и тезисах 11 докладов.

Объем и структура работы.

Диссертация изложена на 198 страницах машинописного текста, и состоит из введения, обзора литературных данных, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка цитируемой литературы (177 наименований). Работа содержит 126 схем, 5 таблиц, 16 рисунков.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

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

Первая глава является обзором литературных данных, в которой рассмотрены некоторые аспекты стереоселективности в реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения различных алкенов и алкинов к нитронам.

Вторая глава – обсуждение полученных результатов, включает разделы: синтез новых производных 4*H*-имидазол-3-оксида – предшественников рН-чувствительных нитроксильных радикалов; реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения 4*H*-имидазол-3-оксидов с различными диполярофилами; использование последовательности циклоприсоединение – раскрытие цикла – окисление аминогруппы в синтезе рН-чувствительного нитроксильного радикала.

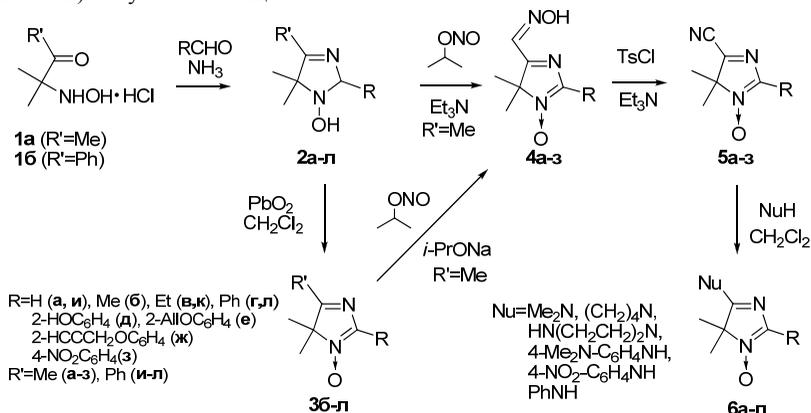
Третья глава – обсуждение полученных результатов, включает разделы: синтез оптически активного (3*S*,4*S*)-3,4-дитретбутокси-3,4-дигидро-2*H*-пиррол-1-оксида; взаимодействие нитронов ряда (3*S*,4*S*)-3,4-дитретбутокси-3,4-дигидро-2*H*-пиррол-1-оксида с бутен-3-олом-1 в условиях СВЧ-излучения; синтез нитроксильных радикалов ряда пирролидина с использованием реакции внутримолекулярного 1,3-диполярного циклоприсоединения.

В **экспериментальной части** представлены данные по использованным материалам, оборудованию, методикам проведения экспериментов, синтеза соединений.

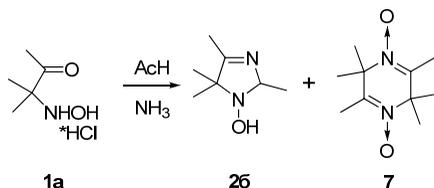
Приложение содержит таблицы с данными ЯМР, УФ-, ИК-спектров, температуры плавления и данные элементного анализа.

Синтез новых производных 4*H*-имидазол-3-оксида – предшественников pH-чувствительных нитрокислых радикалов.

Новые 4*H*-имидазол-3-оксиды **3-6**, различающиеся по электронному характеру заместителей в положении 5 гетероцикла и по стерической затрудненности нитронной группы (содержащие или не содержащие заместитель в положении 2) получали по общей схеме:



1-Гидрокси-3-имидазолины **2а-л** получали конденсацией 1,2-гидроксиаминокетонов **1а,б** с альдегидами в этаноле в присутствии водного раствора аммиака. Реакция сопровождается побочным процессом – образованием 2,5-дигидропиразин-1,4-диоксидов. В некоторых случаях выход этого побочного продукта достигает 10-15 %.

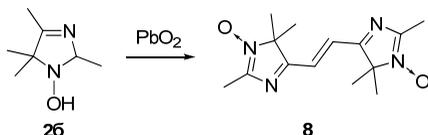


Оптимальный выход имидазолина **2а** достигается при выдерживании реакционной массы в течение трёх часов при 20-25 °С. При соблюдении этого условия выход целевого продукта достигает 80%. При уменьшении либо увеличении времени реакции выход существенно уменьшается. Аналогичные корреляции проявляются и в синтезах имидазолинов **2б** и **2в**.

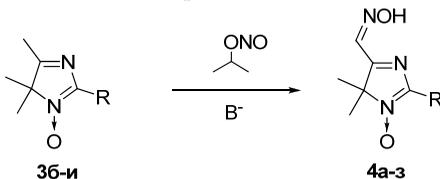
Окисление 1-гидрокси-2,5-дигидроимидазолов **2г-л** двуокисью свинца гладко приводит к образованию соответствующих 4*H*-имидазол-3-оксидов **3г-л**.

Окисление гидроксиламинов **2а-в** двуокисью свинца или марганца, в отличие от производных, содержащих ароматические заместители, не всегда проходит гладко. Например, попытки провести окисление **2а** в соответствующий 4*H*-имидазол-3-оксид приводят к сложной смеси окрашенных продуктов, в которой не содержится целевое соединение. При очень осторожном окислении с

помощью двуокиси свинца 2,4,5,5-тетраметил-2,5-дигидроимидазола **2б** и 2-этил-4,5,5-триметил-2,5-дигидроимидазола **2в** в реакционной массе образуются соответствующие нитроны **3б** и **3в**. Следует отметить крайнюю неустойчивость 4*H*-имидазол-3-оксидов **3б** и **3в**: уже через несколько часов методом ТСХ в реакционной смеси наблюдается образование большого количества веществ. При окислении имидазолинов **2б** и **2в** с использованием большого количества двуокиси свинца выход целевых нитронов существенно снижается и наблюдается образование интенсивного окрашивания. Известно, что окисление 4*H*-имидазол-3-оксидов, содержащих этоксикарбонилметильный или бензоилметильный фрагмент в положении 5 гетероцикла, может приводить к образованию винилиминонитроксильных радикалов, которые затем превращаются в димеры этанового или этиленового типа. Очевидно, что подобные процессы могут протекать и при окислении нитронов **3б** и **3в**. При окислении имидазолина **2б** большим избытком двуокиси свинца был выделен димерный продукт **8**.



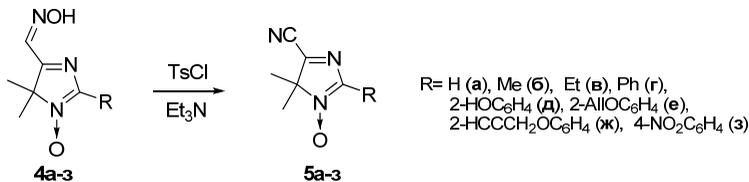
Нитрозирование 4*H*-имидазол-3-оксидов **3б-и** изопропилнитритом в присутствии основания с высоким выходом приводит к образованию соответствующих 5-гидроксиминометил-4,4-диметил-4*H*-имидазол-3-оксидов **4б-з** – кристаллических веществ желтого или оранжевого цвета.



Как правило, наилучший выход соответствующих оксимов достигается при использовании в качестве основания раствора изопропилата натрия в изопропиловом спирте. Для получения оксима **4з** в качестве основания был использован раствор метилата натрия в метаноле, поскольку исходный нитрон имеет ограниченную растворимость в изопропанолe. Наилучший выход оксима **4ж** наблюдается при использовании триэтиламина в качестве основания.

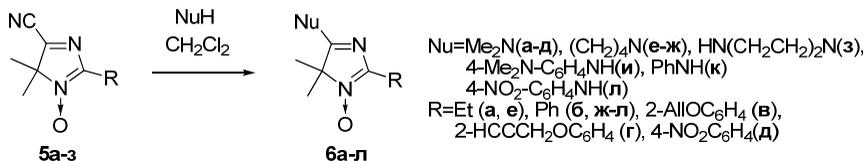
Для получения оксимов **3а-в** был использован другой метод. Обработка 1-гидрокси-2,5-дигидроимидазолов **2а-в** 3-4 кратным избытком изопропилнитрита при комнатной температуре в присутствии каталитического количества триэтиламина приводит к соответствующим оксимам **3а-в**. При этом изопропилнитрит выступает в роли окислителя и нитрозирующего агента.

Обработка полученных оксимов **4а-з** TsCl в присутствии триэтиламина гладко приводит к образованию соответствующих нитрилов **5а-з**.



Наличие гидроксильной группы в оксиде **4д** не осложняет процесса, и во всех случаях соответствующие нитрилы получают с высокими выходами.

Эффективное сопряжение нитрильной группы с акцепторной системой кратных связей в *4H*-имидазол-3-оксидах обуславливает высокую реакционную способность этих производных к атаке нуклеофильным агентом положения 5 в гетероцикле. Взаимодействие нитрилов **5а-з** в хлороформе с аминами проходит с замещением циано-группы и приводит исключительно к продуктам замещения **6а-л**.

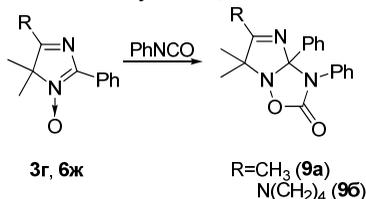


Полученные нитроны в дальнейшем были использованы для изучения их поведения в реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения.

Реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения *4H*-имидазол-3-оксидов с различными дипольярофилами.

В работе мы использовали дипольярофилы, отличающиеся высокой реакционной способностью: фенилизотиоцианат, фенилизотиоцианат, акрилонитрил, диметилвый и диэтиловый эфиры ацетиленидикарбоновой кислоты, ацетилфенилацетилен, *N*-фенилмалеимид и норборнен.

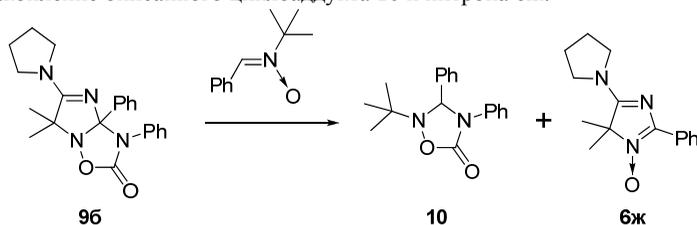
При взаимодействии кетонитронов **3г** и **6ж** с фенилизотиоцианатом были выделены соответствующие циклоаддукты **9а,б**:



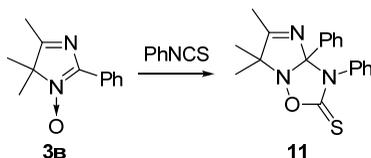
Интересно отметить, что выдерживание соединения **9б** в спирте или хлороформе приводит к накоплению *4H*-имидазол-3-оксида **6ж**.

Для установления возможного пути образования *4H*-имидазол-3-оксида **6ж** из **9б**, к раствору циклоаддукта в хлороформе был добавлен *S*-фенил-*N*-трет-

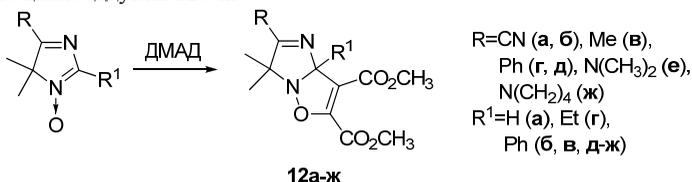
бутилнитрон. При выдерживании этого раствора, в реакционной массе происходит накопление описанного циклоаддукта **10** и нитрона **6ж**.



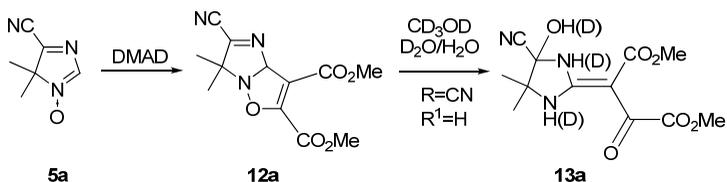
Взаимодействие полученных нитронов, производных 4*H*-имидазол-3-оксида, с фенилизотиоцианатом, как правило, приводит либо к образованию сложных трудноразделимых смесей, либо реакция не идет совсем. Только при взаимодействии нитрона **3в** с фенилизотиоцианатом был выделен циклоаддукт **11**.



Другим активным диполярофилом является диметилловый эфир ацетилендикарбоновой кислоты (ДМАД). В реакции с ним были выделены соответствующие циклоаддукты **12а-ж**:



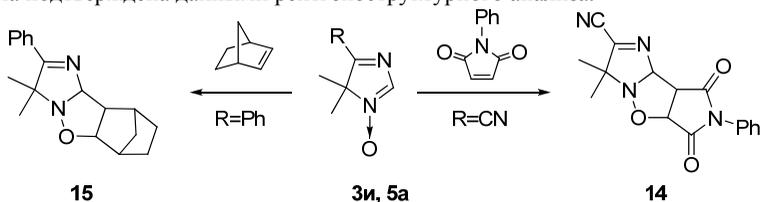
При выдерживании циклоаддукта **12а** в дейтерометаноле, содержащем воду, в течение нескольких часов происходит образование ковалентного гидрата **13а**:



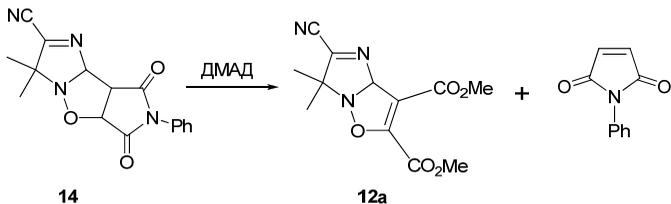
Удовлетворительные выходы циклоаддуктов производных 4*H*-имидазол-3-оксида с *N*-фенилмалеимидом и норборненом удалось получить только для соединений, содержащих альдонитронную группу.

При использовании в качестве диполярофила *N*-фенилмалеимида циклоаддукт удалось получить только при взаимодействии с нитроном **5а**. При реак-

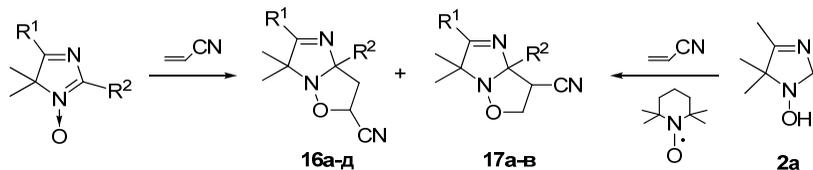
ции нитрона **3и** с норборненом получен циклоаддукт **15**, структура которого была подтверждена данными рентгеноструктурного анализа.



Выше мы уже упоминали о возможности протекания реакции обратной циклоприсоединению для циклоаддукта **9б**. Было обнаружено, что при выдерживании в течение недели раствора циклоаддукта **14** в хлороформе в присутствии диметилового эфира ацетилендикарбоновой кислоты происходит накопление *N*-фенилмалеимида, о чем свидетельствует появление в спектре ЯМР ^1H синглетного сигнала с хим.сдвигом 6.73 м.д. Кроме того, появляются сигналы, характерные для циклоаддукта **12а** и его ковалентного гидрата **13а**.



Известно, что присоединение акрилонитрила к нитронам преимущественно приводит к образованию 5-циано-изоксазолидинов. Нами было обнаружено, что в зависимости от строения нитрона образуются изомерные продукты **16** и **17** в различном соотношении (Табл. 1). Как уже упоминалось выше, получить соответствующий нитрон окислением имидазолина **2а** двуокисями свинца или марганца не удастся вследствие неустойчивости такого 4*H*-имидазол-3-оксида. Тем не менее, при мягком окислении с помощью 2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-оксида в присутствии акрилонитрила удалось получить соответствующий циклоаддукт.



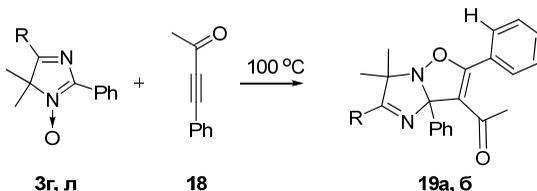
Структуры изоксазолидинов **16а** и **17а** подтверждены с помощью РСА.

Данные таблицы 1 показывают, что преимущественному образованию циклоаддуктов **17** способствуют донорные заместители в положении 5 4*H*-имидазол-3-оксида.

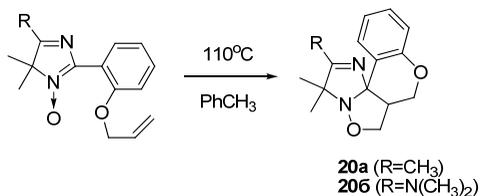
Таблица 1. продукты циклоприсоединения акрилонитрила

	R^1	R^2	содержание, % по данным ЯМР		время реакции (часы)	препаративный выход, %
			16	17		
5a	CN	H	100 (16a)	–	40	55
2a	Me	H	100 (16б)	–	100	75
3б	Me	Me	>99 (16в)	<1	100	64
3в	Me	Et	100 (16г)	–	300	60
3г	Me	Ph	25 (16д)	75 (17a)	400	12 (16д), 36 (17a)
6a	NMe ₂	Et	–	100 (17б)	250	55
6e	N(CH ₂) ₄	Et	–	100 (17в)	250	55

Несимметричный 4-фенилбут-3-ин-2-он **18** реагирует с нитронами **3г** и **3л** с высокой региоселективностью, приводя к единственному региоизомеру **19а,б**.



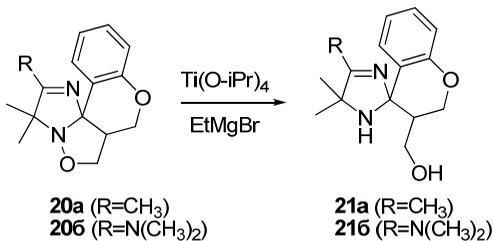
При выдерживании нитронов **3е** и **6в** в толуоле при +110°C в течение нескольких часов происходит внутримолекулярная реакция 1,3-диполярного циклоприсоединения с образованием соответствующих тетрациклических изоксазолидинов **20а,б**.



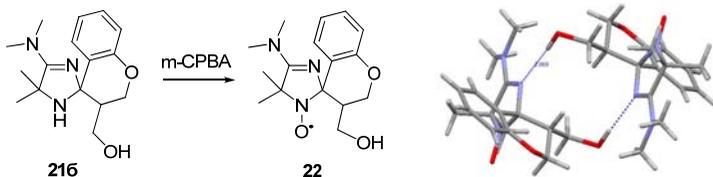
Использование последовательности циклоприсоединение – раскрытие цикла – окисление аминогруппы в синтезе pH-чувствительного нитроксильного радикала.

Для циклоаддуктов **16**, **17** и **20** был опробован ряд классических методов разрыва связи N-O в изоксазолиновом и изоксазолидиновом цикле: NaBH₄, H₂/Pt, Zn/HCl, Zn/AcOH, LiAlH₄, H₂O₂/Na₂WO₄. Было обнаружено, что изоксазолидиновый цикл в этих веществах не раскрывается под действием указанных реагентов. При использовании активного агента *m*-хлорнадбензойной кислоты было показано, что реакция идет деструктивно и образуется большое количество неидентифицированных продуктов.

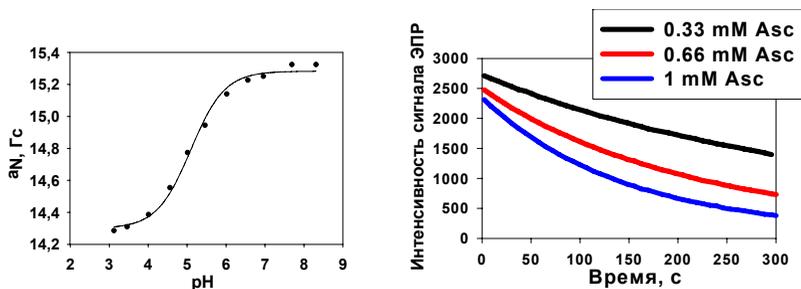
Использование системы $Ti(O-iPr)_4/EtMgBr$ позволило получить 1,3-аминоспирты **21a,б** с выходами около 70-80%. Строение аминоспирта **21б** доказано с помощью PCA.



Окисление **21б** с помощью *m*-хлорнадбензойной кислоты приводит к нитроксильному радикалу **22** с выходом 87%.



Наличие основной группировки вблизи нитроксильного центра обуславливает чувствительность спектра ЭПР к изменениям кислотности среды. График зависимости константы СТВ на атоме азота нитроксильной группы в спектре ЭПР радикала **22** от pH приведен на рисунке 4. Значение pK полученного радикала равно 5.09 ± 0.05 . При исследовании устойчивости НР **22** к восстановлению аскорбатом была получена константа скорости этого процесса ($k=6.7 \pm 0.3 M^{-1} s^{-1}$).

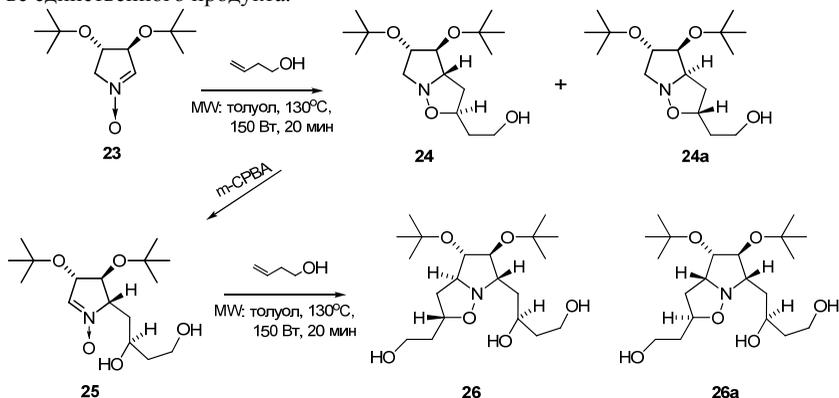


Взаимодействие нитронов ряда (3*S*,4*S*)-3,4-дитретбутокси-3,4-дигидро-2*H*-пиррол-1-оксида с бутен-3-олом-1 в условиях СВЧ-излучения.

Взаимодействие нитрона **23** с бутен-3-олом-1 описано ранее. При этом авторами фиксируется образование трех изомеров 5-замещенного изоксазолидина в соотношении 10:2:1 при 100% конверсии исходного нитрона. Мы проводили реакцию циклоприсоединения бут-3-енола-1 в условиях СВЧ-излучения. Было

обнаружено, что при проведении реакции при $+130^{\circ}\text{C}$ в толуоле при мощности излучения 150 ватт время реакции значительно сокращается (с 2х суток до 20 минут) и образуются только два диастереомера **24** и **24a** в соотношении 10:1 в пользу **24** при 100% конверсии.

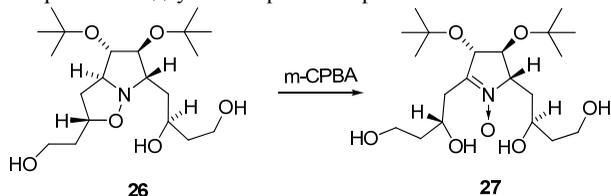
Обработка циклоаддукта **24** раствором *m*-хлорнадбензойной кислоты в хлористом метиле гладко приводит к образованию альдонитрона **25** в качестве единственного продукта.



Присоединение молекулы бутен-3-ола-1 к нитрону **25** в условиях микроволнового синтеза проходит более селективно, чем взаимодействие бутен-3-ола-1 и нитрона **23**. Контроль с помощью ТСХ показал присутствие в реакционной массе только следовых количеств одного побочного продукта, по-видимому, диастереомера **26a**.

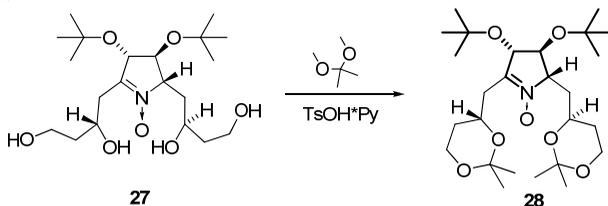
Повышение стереоселективности связано, очевидно, с увеличением стерических затруднений при взаимодействии бутенола с нитроном **25**.

Обработка раствора изоксазолидина **26** *m*-хлорнадбензойной кислотой гладко приводит к нитрону **27** в качестве единственного продукта. Этот факт подтверждает правильность установленного строения **26**, поскольку если бы циклоаддукт **26** имел иное пространственное расположение атомов, следовало бы ожидать образования двух изомерных нитронов.



Нитрон **27** снова подвергали воздействию диполярфилов. Однако, при выдерживании нитрона **27** с бутенолом, либо диметилловым эфиром ацетилендикарбоновой кислоты на протяжении 5 часов в условиях микроволнового излучения при 150 Вт и 130°C , либо при кипячении в толуоле на протяжении 24 часов продуктов циклоприсоединения не наблюдается. При использовании акри-

лонитрила в аналогичных условиях происходит полимеризация последнего. По-видимому, объемные заместители в окружении нитронной группы не позволяют молекуле дипольофила приблизиться к нитронной группе на расстояние, которое необходимо для эффективного взаимодействия. В связи с этим, была предпринята попытка ввести недостающие два заместителя с помощью реакции с металлоорганическими соединениями. К сожалению, при обработке CH_3MgBr , CH_3Li происходит металлирование нитрона **27** по гидроксильным группам, что приводит к образованию нерастворимых осадков. Чтобы предотвратить этот эффект, был проведен синтез нитрона **28**, содержащего ацетонидную защиту. Нитрон **27** обрабатывали 2,2-диметоксипропаном в присутствии пиридиниевой соли TsOH .



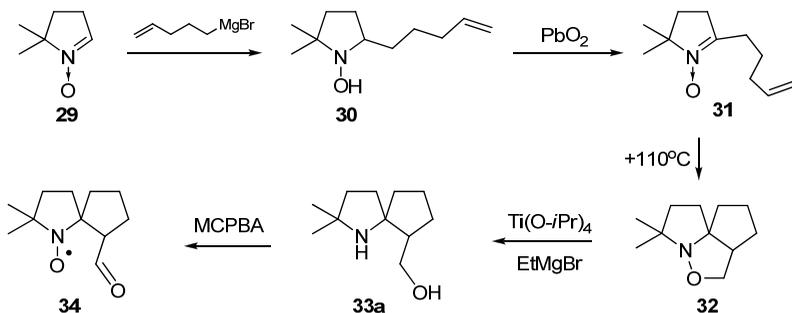
Оказалось, что нитрон **28** также не способен подвергаться нуклеофильной атаке по нитронной группе. По-видимому, и в этом случае стерические затруднения играют ключевую роль. Попытки вовлечения во взаимодействие с метилмагний бромидом, этилмагний бромидом, аллилмагний бромидом, метиллитием и этиллитием не увенчались успехом. Во всех случаях был выделен исходный нитрон **28**.

Синтез нитроксильных радикалов ряда пирролидина с использованием реакции внутримолекулярного 1,3-дипольного циклоприсоединения.

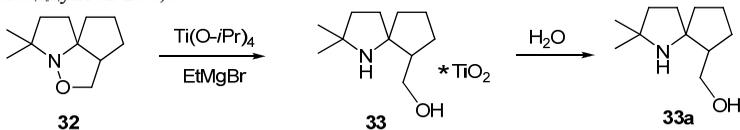
Реакции внутримолекулярного 1,3-дипольного циклоприсоединения, как правило, идут значительно легче и, при условии удачного выбора субстрата, с высокой регио- и стереоселективностью. Преимущества внутримолекулярного процесса становятся более очевидными при получении пространственно-затруднённых нитроксильных радикалов, когда реакционная способность нитронной группы понижена из-за стерических факторов. При условии введения в молекулу нитрона алкенильного фрагмента, такая циклизация позволила бы получить бициклический (спиро-бициклический) нитроксильный радикал, в котором фрагменты циклической системы обеспечивают пониженную стерическую доступность нитроксильной группы наряду с заместителями.

Для проверки перспективности этого подхода, был использован модельный нитрон **29**.

На первом этапе было осуществлено присоединение реактива Гриньяра, полученного из 5-бромпентена, к нитрону **29**. Обработка полученного гидроксилamina **30** двуокисью свинца гладко приводит к образованию нитрона **31**, который при выдерживании в толуоле при $+110^\circ\text{C}$ в течение 10 часов превращается в циклоаддукт **32** в качестве единственного продукта.

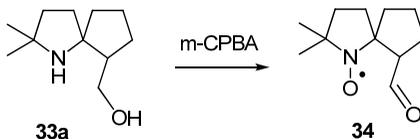


Использование *m*-хлорнадбензойной кислоты для раскрытия изоксазолидинового цикла с целью получения нитроксильного радикала не привело к ожидаемому результату: реакция проходит неселективно и образуется трудноразделимая смесь из большого числа соединений. В связи с этим, был использован удобный способ восстановительного раскрытия циклоаддукта с помощью системы $\text{Ti}(\text{O-}i\text{Pr})_4/\text{EtMgBr}$, который мы ранее успешно применили для раскрытия циклоаддуктов **20а,б**.



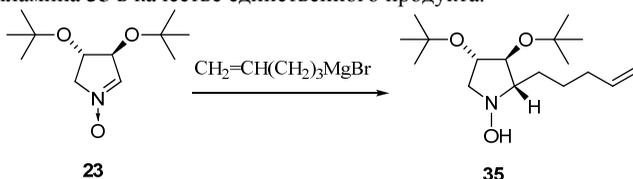
В результате было выделено соединение **33** в виде бесцветных кристаллов. Однако было обнаружено, что при выдерживании **33** в растворителе, содержащем небольшое количество воды, происходит выпадение белого мелкокристаллического осадка. Упаривание растворителя приводит к образованию светло-желтой маслянистой жидкости. При этом несколько меняется вид спектров ЯМР. На основании наблюдаемых явлений и данных микроанализа был сделан вывод, что первоначально выделенный осадок представляет собой комплекс или ковалентное соединение аминспирта **33а** с оксидом титана примерного состава $\text{C}_{11}\text{H}_{21}\text{NO} \cdot \text{TiO}_2$, при разложении которого происходит выпадение неорганического оксида и образование чистого **33а**. С этим согласуется факт изменения вида спектров ЯМР.

Попытки окисления аминспирта **33а** с помощью классической системы $\text{H}_2\text{O}_2/\text{Na}_2\text{WO}_4$ не увенчались успехом. Даже при выдерживании реакционной смеси при $+40^\circ\text{C}$ в течении нескольких суток реакция не протекает и исходное соединение выделяется в чистом виде. Использование более активного окислителя – *m*-хлорнадбензойной кислоты – позволило получить нитроксильный радикал **34**.



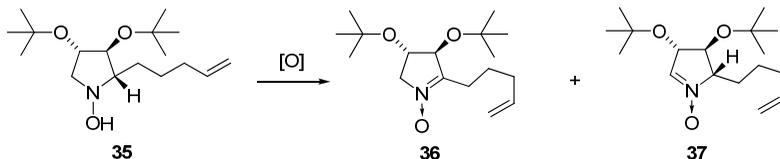
Соединение **34** было выделено в виде оранжевого масла, темнеющего при хранении на воздухе. Этот радикал имеет характерный триплетный спектр ЭПР. В ИК-спектре полученного радикала наблюдается интенсивная полоса поглощения в области 1725 см^{-1} , соответствующая колебаниям карбонильной группы. Данные микроанализа также соответствуют предложенной структуре нитроксильного радикала **34**. Следует заметить, что трициклический циклоаддукт **32** получается в виде энантиомерной смеси, что приводит в конечном итоге к радикалу **34** также в виде оптически неактивной смеси двух энантиомеров. Образование карбонильного фрагмента, по-видимому, является результатом окисления нитроксильной группы в оксоаммониевый катион, который, как известно, способен селективно окислять первичные спиртовые группы.

Подход с применением внутримолекулярной реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения был использован в синтезе нитроксильного радикала из оптически активного нитрона **23**. Было обнаружено, что взаимодействие нитрона **23** с 4-пентенилмагнием бромидом проходит стереоселективно с образованием гидросиламина **35** в качестве единственного продукта.



Последующее окисление циклического гидросиламина **35** приводит к образованию двух изомерных нитронов **36** и **37**. Полученные нитроны могут быть легко разделены с помощью колоночной хроматографии.

Соотношение региоизомеров мало зависит от используемого окислителя (PbO_2 , MnO_2 либо $\text{O}_2/\text{Cu}^{2+}$) и находится в пределах от 5:1 до 8:1, в пользу альдо-нитрона **37**.



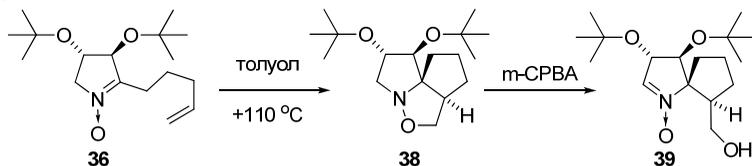
Окислитель	36 : 37
PbO_2	1 : 6
MnO_2	1 : 8
$\text{O}_2/\text{Cu}^{2+}$	1 : 5

Известно, что окисление гидросиламина в нитрон может проходить либо через образование нитроксильного радикала, либо оксоаммониевой соли. Радикальный механизм подразумевает бимолекулярное взаимодействие нитроксильных радикалов с отрывом атома водорода в β -положении. В этом случае предпочтительным является отрыв с менее затрудненной стороны молекулы, что в

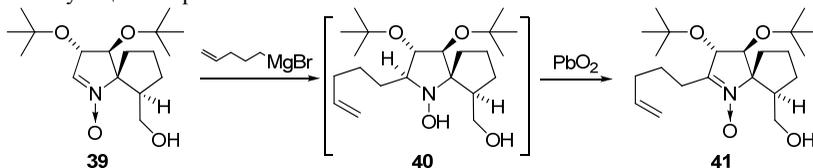
свою очередь приводит к образованию альдонитрона. С другой стороны, элиминирование атома водорода из оксоаммониевого катиона должно контролироваться электронными эффектами заместителей в молекуле. Акцепторное влияние вициального заместителя, как было показано ранее, облегчает отрыв протона в *транс*-положении. Следовательно, элиминирование атома водорода в положении 2, находящегося в *цис*-положении по отношению к *трет*-бутоксильной группе, является менее выгодным, чем отрыв протона в положении 5 гетероцикла. Таким образом, оба пути образования нитрона должны приводить к альдонитрону в качестве основного продукта.

При выдерживании кетонитрона **36** в толуоле в течение нескольких часов при +110°C образуется единственный продукт **38**. Как и в случае межмолекулярного 1,3-дипольного циклоприсоединения бутадиена (см. выше), внутримолекулярное присоединение двойной углерод-углеродной связи к нитрону проходит стереоселективно.

При обработке циклоаддукта **38** *m*-хлорнадбензойной кислотой в хлороформе происходит раскрытие изоксазолидинового цикла и окисление промежуточного соединения в нитрон **39**. Реакция протекает быстро и с высоким выходом.

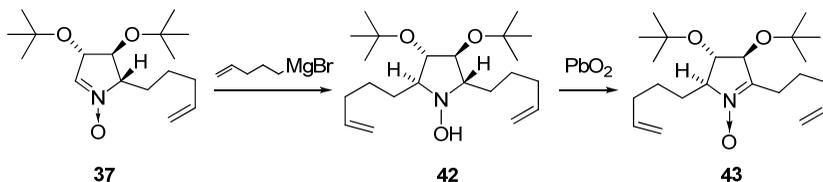


Нитрон **39** снова обрабатывался 2х-кратным избытком 4-пентенилмагниий бромидом и образовавшийся гидроксилламин **40** без выделения окислялся в соответствующий нитрон **41**.

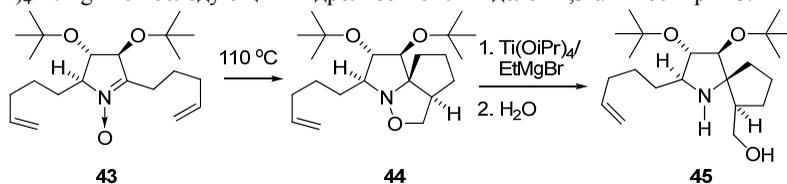


Строение **41** подтверждено спектральными данными, а также встречным синтезом из нитрона **37**.

При обработке альдонитрона **37** 1.5-кратным избытком 4-пентенилмагниий бромидом в качестве единственного продукта с выходом 70% был получен симметричный гидроксилламин **42**, что подтверждается данными спектров ЯМР: и в спектрах ЯМР ¹H, и в ЯМР ¹³C имеется только «половинный» набор сигналов. Такая картина может наблюдаться только при образовании молекулы, которая имеет симметричное строение, что лишний раз подтверждает стереоспецифичность присоединения реактивов Гриньяра. При последующем окислении с использованием двуокиси свинца с высоким выходом получен нитрон **43**, спектральные характеристики которого также соответствуют предложенной структуре.

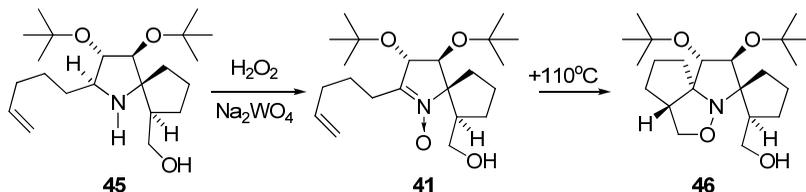


Нагревание **43** в толуоле приводит к единственному циклоаддукту **44**, строение которого подтверждено данными РСА. Поскольку при обработке циклоаддукта **44** *m*-хлорнадбензойной кислотой можно ожидать потерю двойной связи и образование эпоксида, для раскрытия изоксазолидинового цикла был использован метод, ранее опробованный нами при получении соединения **33a** из циклоаддукта **32** (см. выше). При обработке изоксазолидина **44** системой $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4/\text{EtMgBr}$ с последующим гидролизом был выделен 1,3-аминоспирт **45**.



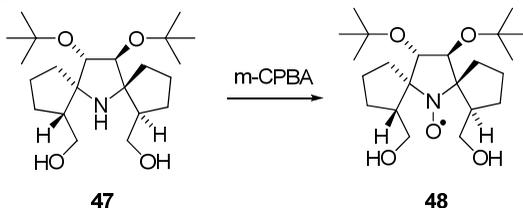
Окисление аминоспирта **45** системой $\text{H}_2\text{O}_2/\text{Na}_2\text{WO}_4$ дает нитрон, спектральные характеристики которого идентичны ранее описанному соединению **41**. Таким образом, использованные последовательности превращений изомерных нитронов **36** и **37** привели к одному и тому же соединению **41** в качестве единственного продукта, что указывает на стереоспецифичность проведенных преобразований с нитроном **23**.

Нагреванием соединения **41** в толуоле при $+110^\circ\text{C}$ удалось получить соответствующий полициклический циклоаддукт **46**.



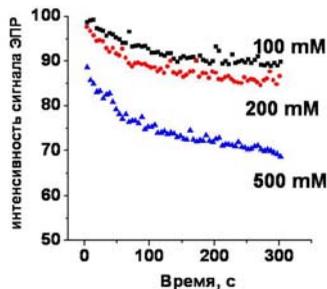
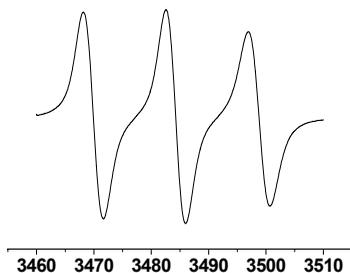
Аналогично описанному выше для соединения **32**, применение *m*-хлорнадбензойной кислоты с целью раскрытия изоксазолидинового цикла **46** и окисления в нитроксильный радикал не дало удовлетворительного результата. По-видимому, процесс усложняется побочными процессами, обусловленными высокой активностью надкислоты. По данным ТСХ происходит образование большого количества продуктов. Однако, использование восстановительного метода, который был успешно применен для циклоаддукта **44**, позволило выделить кристаллический аминокдиол **47**. Аналогично описанному для соединения **42**, в спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C имеются сигналы только половины имеющихся атомов, что однозначно указывает на наличие симметрии (оси второго порядка)

в молекуле. При окислении амина **47** с помощью стандартной системы $\text{H}_2\text{O}_2/\text{Na}_2\text{WO}_4$ получить нитроксильный радикал **48** с приемлемым выходом не удалось. Удовлетворительные результаты были получены при использовании *m*-хлорнадбензойной кислоты. Интересно, что окисления спиртовых групп, как при окислении соединения **33a**, при этом не происходит. По-видимому, акцепторные *tert*-бутокси группы повышают потенциал окисления нитроксида в оксоаммониевый катион.



Полученный нитроксильный радикал **48** имеет характерный спектр ЭПР. Наблюдаемое уширение линий в спектре – типичная особенность нитроксильных радикалов с объёмными заместителями у α -атома(ов) углерода нитроксильной группы.

Строение радикала **48** подтверждено данными микроанализа и РСА. Следует отметить, что и нитроксильный радикал **48**, и все промежуточные соединения, полученные в ходе его синтеза, обладают оптической активностью. Более того, нитроксильный радикал **48** получен в виде единственного энантиомера. Эта особенность может оказаться важной при использовании производных этого нитроксида в качестве спиновых меток в биофизике, поскольку взаимодействие энантиомеров с оптически активными белковыми молекулами может происходить по-разному.



Важной характеристикой нитроксильных радикалов, которые можно использовать в биофизических исследованиях, является их устойчивость к восстановлению биогенными антиоксидантами. Полученный радикал **48** был передан в ИХКиГ СО РАН для измерения скорости его восстановления аскорбатом. Было обнаружено, что радикал восстанавливается крайне неохотно: полученное значение константы восстановления $k \sim 8 \cdot 10^{-3} \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$. Концентрация радикала во времени стремится не к нулю, а к некоей равновесной концентрации, что, в соот-

ветствии с литературными данными, может служить свидетельством обратимости первой стадии реакции.

ВЫВОДЫ

1. Предложена принципиально новая стратегия синтеза пространственно затрудненных нитроксильных радикалов, заключающаяся во введении подходящего алкенильного фрагмента к атому углерода нитронной группы с последующим внутримолекулярным 1,3-диполярным циклоприсоединением, раскрытием изоксазолидинового цикла и окислением получаемого амина в нитроксильный радикал.

2. Предложен удобный метод нитрозирования производных 5-метил-4*H*-имидазол-3-оксида, с использованием которого получены новые функциональные производные.

3. Исследована реакция 1,3-диполярного циклоприсоединения к 4*H*-имидазол-3-оксидам, найдены закономерности в региоселективности процесса. Показано, что введение акцепторного заместителя в 4*H*-имидазол-3-оксид понижает активность нитрона в реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения. Обнаружено, что в реакции циклоприсоединения 4*H*-имидазол-3-оксидов с акрилонитрилом при увеличении донорного характера заместителя в положении 5 гетероцикла увеличивается доля 4-замещенного изоксазолидина. Показано, что реакции 4*H*-имидазол-3-оксидов с фенилизоцианатом и *N*-фенилмалеимидом обратимы.

4. Предложен новый способ для селективного разрыва связи N-O в изоксазолидинолом цикле, основанный на использовании системы Ti(O-*i*Pr)₄/EtMgBr. На примере производных 3,6,6а,7-тетрагидрохромено[4,3-*c*]имидазо[1,2-*b*]изоксазола, октагидроциклопента[*c*]пирроло[1,2-*b*]изоксазола, и гексагидро-1*H*-спиро[спиро[*c*]пирроло[1,2-*b*]изоксазол-3,1'-циклопентана] показана высокая эффективность этого метода.

5. Показано, что в оптически активных 3,4-ди-трет-бутоксипирролин-*N*-оксидах присоединение реактива Гриньяра и внутримолекулярное 1,3-диполярное циклоприсоединение неактивированного 4-пентенильного фрагмента проходят стереоспецифично.

6. Получены перспективные соединения для биофизических исследований, в том числе, нитроксильный радикал пирролидинового ряда, который обладает исключительной устойчивостью к восстановлению, и pH-чувствительный спиновый зонд ряда имидазолина.

Основное содержание диссертации изложено в следующих работах:

1. Kirilyuk I.A., Morozov D.A., Shevelev T.G., Khromovskih E.L., Skuridin N.G., Khrantsov 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. – V. 6. – P. 871-878.
2. Чуканов Н.В., Морозов Д.А., Казанцев М.С., Попов С.А., Григорьев И.А., Резников В.А. Превращение производных 3,7а-

- дигидроимидазо[1,2-*b*]изоксазола в изоксазолы // Бутлеровские сообщения. – 2007. – Т. 11, №2. – С. 7-11.
3. Кирилук 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 // Известия АН Сер. Хим. – 2008. – №7. – С. 1487-1503.
 4. 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. – V.42. – P. 343-348.
 5. Морозов Д.А. Реакции 1,3-дипольного циклоприсоединения новых производных 4*H*-имидазол-3-оксида // Сборник материалов международной конференции «Молодежь и химия» Красноярск, 2-7 декабря 2002. – С.150-155.

Результаты диссертации доложены на международных и отечественных конференциях:

1. Морозов Д.А., Кирилук И.А. Синтез новых pH-чувствительных спиновых меток // IV Всероссийская конференция молодых ученых «Современные проблемы теоретической и экспериментальной химии»: Сборник тезисов. – Саратов, 23-25 июня 2003г. – С. 89.
2. Морозов Д.А., Кирилук И.А. Реакция 1,3-дипольного циклоприсоединения 4*H*-имидазол-3-оксидов // Молодежная научная школа - конференция по органической химии «Актуальные проблемы органической химии»: Сборник тезисов. – Новосибирск, 29 сентября – 3 октября 2003. – www.nioch.nsc.ru/school/03/file/219.pdf.
3. Grigor'ev I.A., Kirilyuk I.A., Voinov M.A., Reznikov V.A., Morozov D.A., Polienko J.F., Khramtsov V.V. New Approaches to the Synthesis of pH-Sensitive Spin Labels and Probes // 5th Meeting of the European Federation of EPR Groups (EFEP): Book of Abstracts. – Lisbon, Portugal. – September 7-11, 2003.
4. Kirilyuk I.A., Morozov D.A., Shevelev T.G., Medvedev V.S., Lebedev A.V., Grigor'ev I.A. Synthesis and Reactions of 4*H*-Imidazole-5-Carbonitrile 3-Oxides // 3rd EuroAsian Heterocyclic Meeting “Heterocycles in Organic and Combinatorial Chemistry” (EAHM-2004): Book of Abstracts. – Novosibirsk, Russia. – September 12-17, 2004. – P. 41.
5. Butakov V.V., Khlestkin V.K., Morozov D.A., Kirilyuk I.A., Reznikov V.A. Double Aminomethylation – Elimination Reaction of 4*H*-Imidazole 3-Oxides // 3rd EuroAsian Heterocyclic Meeting “Heterocycles in Organic and Combinatorial Chemistry” (EAHM-2004): Book of Abstracts. – Novosibirsk, Russia. – September 12-17, 2004. – P. 141.
6. Morozov D.A., Kirilyuk I.A., Grigor'ev I.A. Reaction of 4*H*-Imidazole 3-Oxides with Acrylonitrile // 3rd EuroAsian Heterocyclic Meeting “Heterocycles in Organic and Combinatorial Chemistry” (EAHM-2004): Book of Abstracts. – Novosibirsk, Russia. – September 12-17, 2004. – P. 183.

7. Бороздина Ю.Б., Морозов Д.А., Кирилук И.А., Григорьев И.А. LVT-реагенты для селективного раскрытия изоксазолидинового цикла // Всероссийская научная конференция "Современные проблемы органической химии", посвящённая 100-летию со дня рождения академика Н. Н. Ворожцова: Сборник тезисов. – Новосибирск, 5-9 июня 2007. – С. 131.
8. Кирилук И.А., Морозов Д.А., Медведев В.С., Григорьев И.А. 4*H*-имидазол-3-оксиды: синтез, свойства, применения // Всероссийская научная конференция "Современные проблемы органической химии", посвящённая 100-летию со дня рождения академика Н. Н. Ворожцова: Сборник тезисов. – Новосибирск, 5-9 июня 2007. – С. 136.
9. Морозов Д.А., Кирилук И.А., Григорьев И.А. Региоселективность в реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения акрилонитрила к производным 4*H*-имидазол-3-оксида // Всероссийская научная конференция "Современные проблемы органической химии", посвящённая 100-летию со дня рождения академика Н. Н. Ворожцова: Сборник тезисов. – Новосибирск, 5-9 июня 2007. – С. 143.
10. Morozov D.A., Kirilyuk I.A., Komarov D.A., Goti A., Grigor'ev I.A. Synthesis of chiral sterically hindered nitroxide radicals via intramolecular 1,3-dipolar cycloaddition // 5th International conference on nitroxide radicals "SPIN-2008": Book of Abstracts – Ancona, Italy, September 7-11, 2008. – P. 36.
11. Морозов Д.А., . Использование реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения в синтезе pH-чувствительного 3'-гидроксиметил-5,5-диметил-4-диметиламино-2,5-дигидроспиро[имидазол-2,4'-хроман]-1-оксида // Международная конференция «Новые направления в химии гетероциклических соединений»: Сборник материалов. – Кисловодск, 3-8 мая 2009. – С. 389.

Формат бумаги 60x84 1/16. Объём печати 1 печ. лист.
Тираж 110 экз.

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

