



ЗАЙЦЕВА ЕЛЕНА ВАСИЛЬЕВНА

**Спироциклические нитроксильные моно- и бирадикалы
3-имидазолина - предшественники парамагнитных
функциональных материалов**

02.00.03 – Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени
кандидата химических наук

Новосибирск

2014

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки
Новосибирском институте органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского
отделения Российской академии наук (НИОХ СО РАН)

Научный руководитель: **Мажукин Дмитрий Геннадьевич**
кандидат химических наук, доцент,
ФГБУН Новосибирский институт органической химии
им. Н.Н. Ворожцова СО РАН
научный сотрудник

Официальные
оппоненты: **Сильников Владимир Николаевич**
доктор химических наук, старший научный сотрудник,
ФГБУН Институт химической биологии и
фундаментальной медицины СО РАН,
заведующий Лабораторией органического синтеза

Толстиков Святослав Евгеньевич
кандидат химических наук,
Международный томографический центр СО РАН,
научный сотрудник

Ведущая организация: **Федеральное государственное автономное
образовательное учреждение высшего
профессионального образования «Уральский
федеральный университет имени первого
Президента России Б.Н. Ельцина» (г. Екатеринбург)**

Защита состоится «26» декабря 2014 г. в 14⁰⁰ часов на заседании диссертационного
совета Д003.049.01 при Федеральном государственном бюджетном учреждении науки
Новосибирском институте органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского
отделения Российской академии наук по адресу: 630090, г. Новосибирск, проспект
Академика Лаврентьева, 9, НИОХ СО РАН.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Федерального государственного
бюджетного учреждения науки Новосибирского института органической химии им.
Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук и на сайте по
адресу: <http://web.nioch.nsc.ru/nioch2013/ru>. Текст автореферата размещен на сайте
Высшей аттестационной комиссии при Министерстве образования и науки Российской
Федерации по адресу: <http://vak.ed.gov.ru/>

Отзывы на автореферат в 2-х экземплярах просим направлять по адресу: 630090, г.
Новосибирск, проспект Академика Лаврентьева, 9, ученому секретарю
диссертационного совета Д 003.049.01; e-mail: dissovet@nioch.nsc.ru

Автореферат разослан «__»_____ 2014 г.

Учёный секретарь
диссертационного совета,
доктор химических наук,
профессор



Шульц Эльвира Эдуардовна

Общая характеристика работы

Актуальность темы. Парамагнитные жидкие кристаллы (ПЖК) интересны с точки зрения изменения магнитных, электрических и оптических свойств вещества в зависимости от его фазового состояния. В результате исследований последнего десятилетия группой проф. Тамура (*Tamura*) был открыт новый класс органических хиральных стержнеобразных ЖК на основе нитроксильных радикалов (НР) пирролидинового ряда, которые проявили уникальные межмолекулярные магнитные взаимодействия, индуцируемые слабыми магнитными полями в различных ЖК-фазах. Сюда можно отнести феномен возникновения спинового стеклоподобного (*spin glass-like*) негомогенного ферромагнитного взаимодействия, генерацию второй оптической гармоники, существование двух магнитных бистабильных состояний в ферроэлектрической ЖК-фазе хирального НР и др.

В этой связи, представляется перспективным синтез и исследование новых органических ПЖК с центральным фрагментом на основе стабильного НР, но имеющим другой тип гетероциклического остова, например, производных 2,5-дигидроимидазола. Введение в молекулу НР дополнительного атома азота иминного типа позволит расширить границы модификации ЖК за счет появления центра дополнительной функционализации, что в свою очередь, может привести к возможности управления мезофазами путем изменения рН среды, или к созданию гибридных магнитных материалов на основе наноструктурированных частиц в ЖК-средах.

Другим интересным аспектом трансформации молекулы ПЖК является введение спироциклического фрагмента в непосредственной близости к нитроксильной группе. С одной стороны, спироциклический фрагмент часто используется как структурное звено для построения молекул термотропных ЖК-соединений. В то же время, его наличие существенным образом повышает устойчивость радикального центра, в т.ч. по отношению к биогенным восстановителям, что может оказаться полезным при использовании ПЖК в качестве агентов-переносчиков магнитоуправляемой доставки лекарственных средств *in vivo*.

Переход от ЖК моонитроксидов к биснитроксидам должен привести к дальнейшим изменениям магнитных свойств последних, в частности, к усилению эффекта негомогенного ферромагнитного взаимодействия вследствие реализации механизма спиновой поляризации между соседними парамагнитными центрами, а также даст возможность оценить закономерности изменения физико-химических и магнитоэлектрических свойств ЖК-образцов в мезофазах.

Еще одним немаловажным фактором, обуславливающим интерес к изучению стабильных бирадикалов, имеющих спироциклическое строение, является их ведущая роль в качестве агентов поляризации в современном приложении метода динамической поляризации ядер, применение которого позволяет повысить интенсивности сигналов ^1H , ^{13}C и др. ядер в ЯМР-спектрах анализируемых твёрдых веществ и жидкостей (в т.ч. в биологических молекулах) на 2 и более порядков.

Таким образом, синтез и изучение спироциклических нитроксильных бирадикалов 3-имидазолина приобретает не меньшее значение, чем изучение моно-СНР.

Целью диссертационной работы является разработка методов синтеза нитроксильных моно- и бирадикалов ряда 3-имидазолина, содержащих в своём составе спироциклический фрагмент, а также различные или одинаковые мезогенные группировки; установление пространственного строения полученных соединений; анализ их термограмм, полученных методом ДСК (дифференциальной сканирующей калориметрии) с целью оценки термической стабильности радикалов и наблюдения температурных переходов в мезофазы.

Научная новизна. На основе доступного $\text{C}-[(1,1\text{-диметилэтил})\text{-}2\text{-оксо-}2\text{-(4-гидроксиарил)}]\text{-}\alpha\text{-фенилнитрона}$ синтезирован широкий набор базовых 1,2-гидроксиламинокетонов, содержащих в *para*-положении замещенной арильной группы линейные алкоксильные группировки и разработан удобный способ получения на их основе стабильных спироциклических нитроксильных радикалов (СНР) ряда 3-имидазолина, имеющих в составе мезогенный фрагмент.

Установлено, что конденсация 1-(4-алкокси(гидрокси)фенил)-2-(гидроксиламино)-2-метилпропан-1-онов с кетонами - 4-гидроксифенилциклогексаноном и 4-гидроксициклогексаноном в насыщенном аммиаке метаноле проходит стереоселективно и приводит в первом случае, к образованию наиболее термодинамически стабильного продукта – спироциклического имидазолина, в котором *para*-гидроксифенильная группа и N-OH фрагмент гетероцикла находятся в экваториальных положениях циклогексанового кольца, а во втором случае, к двум диастереомерным имидазолинам: изомеру, в котором гидроксигруппа и N-OH фрагмент гетероцикла занимают экваториальные положения и изомеру, в котором гидроксигруппа – аксиальна, а N-OH – экваториальна, при этом последнее соединение является преобладающим.

С использованием процессов моно- и диацелирования СНР, содержащих фенольные и вторичные гидроксигруппы, получены 3-(4-алкоксифенил)-8-{4-[(4-алкокси)-бензоилокси]фенил}- и 3,8-бис{4-[(4-алкокси)бензоилокси]фенил}-2,2-диметил-1,4-дiazаспиро[4.5]дец-3-ен-1-оксилы, проведение ацилирования в условиях реакции

Мицунобу (*Mitsunobu*) привело к *цис*- и *транс*- изомерам 2,2-диметил-3-[(4-тетрадецилокси)фенил]-8-[(4-алкокси)бензоил]окси-1,4-дiazаспиро[4.5]дец-3-ен-1-оксилов и 2,2-диметил-8-[(4-нонилокси)бензоил]окси-3-{4-[(4-нонилокси)бензоил]фенил}-1,4-дiazаспиро[4.5]дец-3-ен-1-оксилов, имеющим в своём составе две различные и две одинаковые мезогенные группировки.

Предложен эффективный способ получения СНР 3-имидазолина, содержащих кетогруппу, путём хемоселективного окисления 8-гидрокси-3,3-диметил-2-[(4-алкокси)-фенил]-1,4-дiazаспиро[4.5]дец-1-ен-4-оксилов периодианом Десса-Мартина (*Dess-Martin*) (1,1,1-триацетокси-1,1-дигидро-1,2-бензиодоксол-3(1H)-оном) в CH_2Cl_2 .

Показано, что реакция конденсации 1-(4-гидроксифенил)-2-(гидроксиламино)-2-метилпропан-1-она с 1-гидрокси-3-[(4-алкокси)фенил]-2,2-диметил-1,4-дiazаспиро[4,5]дец-3-ен-8-оном, приводящая к образованию диспироцикла, проходит стереоселективно, в результате чего преимущественно образуется диспиробис(имидазолин), имеющий строение *транс*-изомера, в котором оба фрагмента N-ОН занимают экваториальное положение.

Разработана оригинальная методология синтеза и впервые получены спироциклические диастереомерные нитроксильные бирадикалы ряда 3-имидазолина, содержащие в своем составе две различные мезогенные группировки.

Практическая ценность. Полученные СНР моно- и биснитроксиды ряда 3-имидазолина могут найти применение в качестве спиновых зондов для исследования упорядоченности жидкокристаллических сред, в частности, для определения молекулярного ориентационного порядка и параметров молекулярного движения в ЖК-фазах; как допанты в ЖК композициях, а также в качестве агентов поляризации в методе ДПЯ. Спироциклические кетонитроксиды, синтезированные в работе как промежуточные соединения, могут быть легко трансформированы в устойчивые к восстановлению парамагнитные контрастирующие реагенты для томографии или в спиновые метки для биохимических исследований *in vivo*.

Личный вклад автора состоит в тактическом планировании исследования; в постановке конкретных задач работы; проведении всех химических экспериментов, обсуждении и интерпретации полученных результатов; в подготовке публикаций и формулировке выводов.

Апробация. Результаты выполненной работы обсуждались на конкурсах научных работ НИОХ СО РАН. Отдельные части работы доложены на конференциях: XIV Молодёжная конференция по органической химии (10-14 мая 2011 г., г. Екатеринбург), “Current Topics in Organic Chemistry” (6-10 июня 2011 г., г. Новосибирск), 6th Conference on

Synthesis, Properties and Implications of Nitroxides (SPIN Conference) (September, 26-29, 2011, Marseille, France), The Fifth Japanese-Russian International Workshop on Open Shell Compounds and Molecular Spin Devices (November, 13-16, 2011, Awaji Island, Hyogo, Japan), Всероссийская молодёжная научная конференция «Актуальные проблемы органической химии» (9-14 июля 2012 г., г. Новосибирск), VI International Conference «High-Spin Molecules and Molecular Magnets» (September, 8-13, 2012, Rostov-on-Don, Russia), The Seventh Japanese-Russian International Workshop on Open Shell Compounds and Molecular Spin Devices (November, 17-20, 2013, Awaji Island, Hyogo, Japan), Молодёжная конференция НИОХ СО РАН (3-5 декабря 2013 г., г. Новосибирск).

Публикации. По материалам диссертации в рецензируемых журналах из списка Web of Science опубликованы 3 работы.

Объём и структура работы. Диссертация состоит из введения, 3-х глав и 2-х приложений. Список используемой литературы содержит 161 наименование. Текст диссертации содержит 132 страницы машинописного текста, включая 19 рисунков, 81 схему и 4 таблицы.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

В литературном обзоре отражены основные синтетические подходы к спироциклическим нитроксильным моно- и бирадикалам, содержащим в своём составе шестичленный (ряда пиперидина, 1,2,3,4-тетрагидрохинолина, 9,9'(10H,10H')-спиробиакридина, пиперазина и морфолина) и пятичленный (ряда пирролина и пирролидина, 3-имидазолина и 3-имидазолин-3-оксида, имидазолидина, оксазолидина) гетероциклические фрагменты. Данные структурированы по классам синтезируемых радикалов.

Спироциклические нитроксильные радикалы 3-имидазолина с мезогенным заместителем при атоме С-4 гетероцикла. Синтез и кристаллическая структура.

Первоначальной целью нашей работы был синтез спироциклических нитроксидов, содержащих в своём составе только одну мезогенную группу. На этом этапе важно было установить способность выбранных нами исходных соединений образовывать СНР, а также оценить возможность функционализации последних, проходящей без разрушения парамагнитного ядра. Базовые соединения, необходимые для проведения всех последующих конденсаций – 1,2-гидроксиламинокетоны (1,2-ГАК), содержащие в *пара*-положении замещённой арильной группы алкокси-функцию были синтезированы в две стадии, включающие алкилирование и последующий гидролиз в концентрированной соляной кислоте соответствующих кетонитронов. Так, многочасовое кипячение исходного

доступного нитрона **1** с рядом алкилбромидов в ацетоне в присутствии K_2CO_3 , с хорошим выходом дало *O*-алкилпроизводные фенолов **2a-g**, обработка которых в смеси конц. HCl / Et_2O привела к хлоргидратам 1,2-ГАК **3a-g**. Для синтеза 1,2-ГАК, содержащего в *para*-положении ароматического фрагмента гидрокси группировку, суспензию нитрона **1** обработали солянокислым гидроксиламином, после чего нейтрализовали полученный хлоргидрат 1,2-ГАК **4** водным NH_3 (Схема 1).

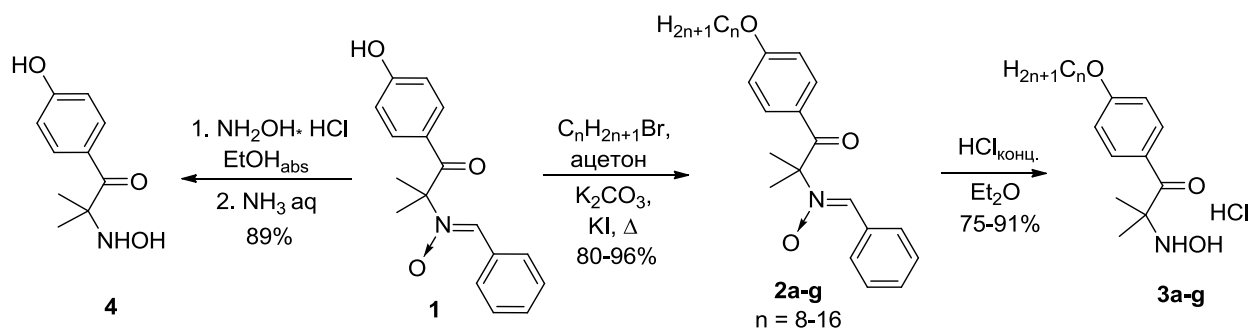


Схема 1

Далее, кипячением 1,2-ГАК **3a-d**, **4** с циклогексаноном в метаноле в присутствии ацетата аммония были получены 1-гидрокси-3-имидазолины **5a-d**, **6** которые после выделения из реакционной смеси без предварительной очистки были подвергнуты окислению диоксидом марганца в метаноле или периодатом натрия в двухфазной системе хлороформ–вода с образованием СНР **7**, **8a-d**. Для получения ацилпроизводных **9a-g**, содержащих в составе молекулы 4-[(4-(алкокси)бензоилокси]фенильную группу, генерировали фенолят-анион нитроксида **7**, используя в качестве основания *трет*-бутилат калия и вводили полученный анион во взаимодействие с хлорангидридами 4-алкоксибензойных кислот **9a-g**, что привело к целевым нитроксидам **10a-g** с выходами 25-73% (Схема 2). Структура соединений **8b** и **10g** подтверждена данными РСА (Рис. 1).

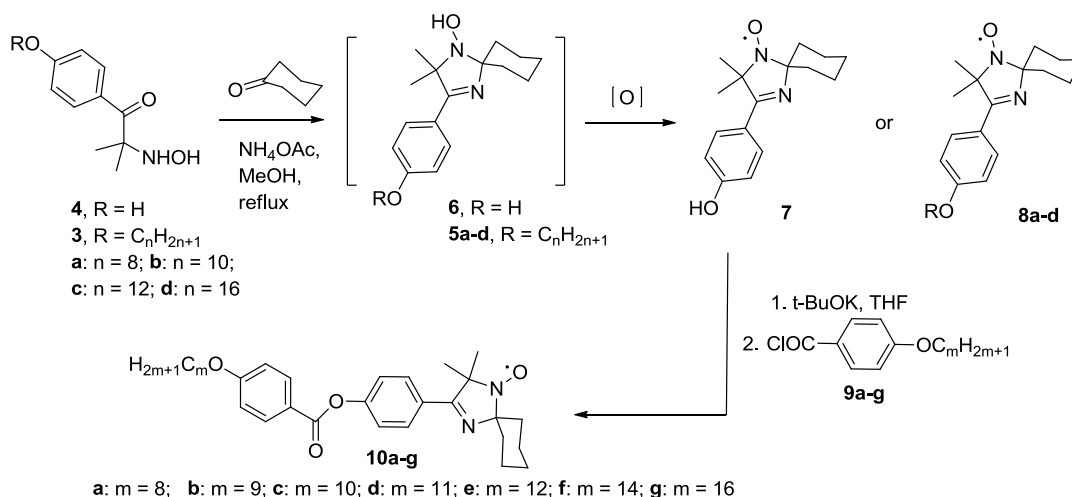


Схема 2

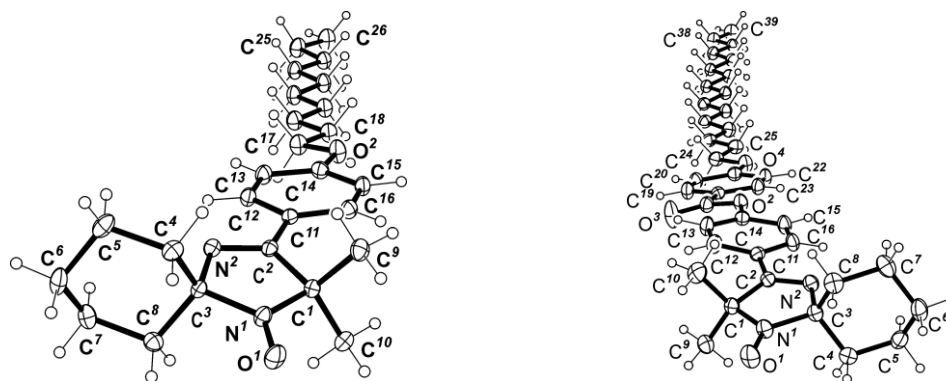


Рис. 1. Молекулярная структура нитроксидов **8b** и **10g** в кристалле.

Синтез имидазолиновых СНР с двумя мезогенными группировками

В большинстве случаев, для проявления стержнеобразной молекулой жидкокристаллических свойств (каламитики), желательно наличие двух мезогенных терминальных фрагментов. Поэтому наше дальнейшее исследование было направлено на синтез НР ряда 3-имидазолина с двумя мезогенными фрагментами.

Синтез 2,2-диметил-8-{4-[4-(алкокси)бензоилокси]фенил}-3-[(4-додeciлокси)фенил]-1,4-дiazаспиpо[4.5]дец-3-ен-1-оксидов и 2,2-диметил-3,8-бис{4-[4-(алкокси)бензоилокси]фенил}-1,4-дiazаспиpо[4.5]дец-3-ен-1-оксидов

С целью проверки выполнения требования стержнеобразности целевой молекулы, был проведён конформационный анализ модельных диастереомеров **A** и **B**, содержащих в составе 4'-циклоалкановый фрагмент, сочленённый с 4-арилзамещённой группой с помощью программы МОРАС 2009, методом MNDO/PM6. Согласно расчетам, молекула СНР **A** имеет бананообразную (bent-core) форму, в то время как его изомер **B** наилучшим образом удовлетворяет требованиям стержнеобразности.

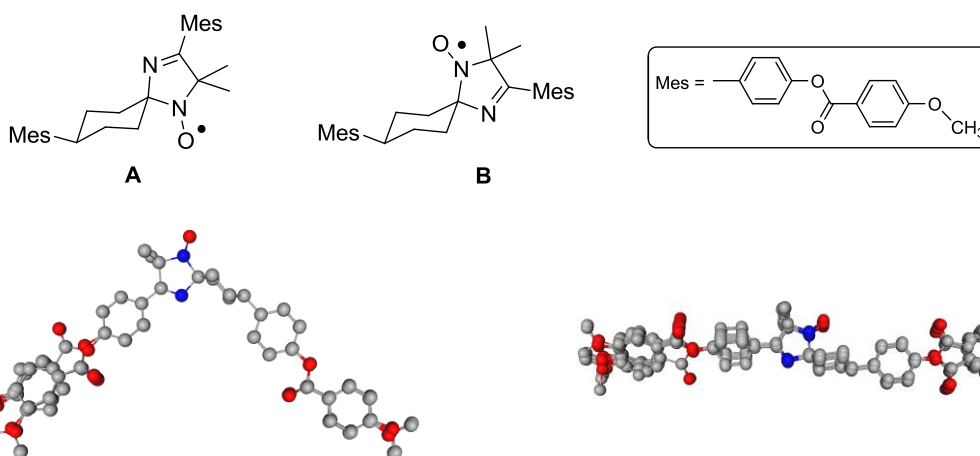


Рис. 2. Суперпозиции диастереомерных модельных соединений **A** (слева) and **B** (справа).

Конденсация коммерчески доступного 4-(4-гидроксифенил)циклогексанона с 1,2-ГАК **3c** ($n = 12$), **4** в насыщенном аммиаке метаноле при 20°C привела к образованию 1-гидрокси-3-имидазолинов **11** и **12** с выходами 97 и 70%, соответственно. Их пространственное строение определяется конформацией циклогексанового фрагмента, спиросочленённого с имидазолиновым циклом. В описываемой выше реакции наблюдалось образование только одного изомера. Наблюдаемый химический сдвиг в спектре ЯМР ^1H и наличие аксиально-аксиальных констант у протонов H-8 в циклогексановом фрагменте позволило приписать им аксиальное расположение, а для 4-гидроксифенильных заместителей – экваториальное. Однако, установление конфигурации имидазолинового цикла, спиросочлененного с циклогексановым кольцом, представляло нетривиальную задачу. Для ее решения использовали информацию, полученную из NOESY и ROESY спектров, записанных для имидазолина **11**, а также данные квантово-химических расчётов для возможных конформеров обоих стереоизомеров этого соединения. Было установлено, что экваториальное расположение NOH-группы имидазолина выгоднее примерно на 2 ккал/моль по сравнению с её аксиальным расположением (на уровне теории DFT). Сравнение энергетических уровней основных конформеров с данными ROESY позволили идентифицировать соединение **11** как *транс*-изомер. Проведя аналогию с тригидроксипроизводным **11** можно предположить, что и моноалкоксизамещённый имидазолин **12** также является *транс*-е-е-изомером (Рис. 3). Таким образом, конденсация 1,2-ГАК с 4-(4-гидроксифенил)циклогексанонам проходит весьма стереоселективно и приводит к образованию наиболее термодинамически стабильного продукта– изомера А-типа.

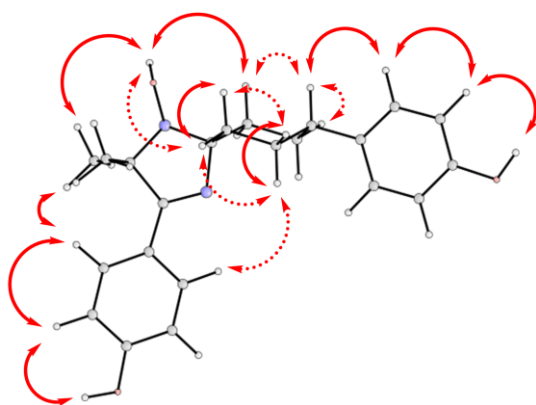


Рис. 3. Структура основного *транс*-конформера **11** по данным квантово-химических расчетов. Красными стрелками показаны ROESY кросс-пики; непрерывными стрелками обозначены сильные эффекты, прерывистыми – слабые.

Окисление имидазолинов **11**, **12** двуокисью марганца в смеси хлороформ/метанол привело к образованию соответствующих радикалов **13**, **14** с выходами 49 и 88%, соответственно. После обработки СНР **13**, **14** *трет*-BuOK, полученный фенолят-анион

вводили в реакцию с хлорангидридами 4-алкилоксибензойных кислот **9a-g**, что привело к целевым нитроксидам **15a-g** и **16a-g** (Схема 3).

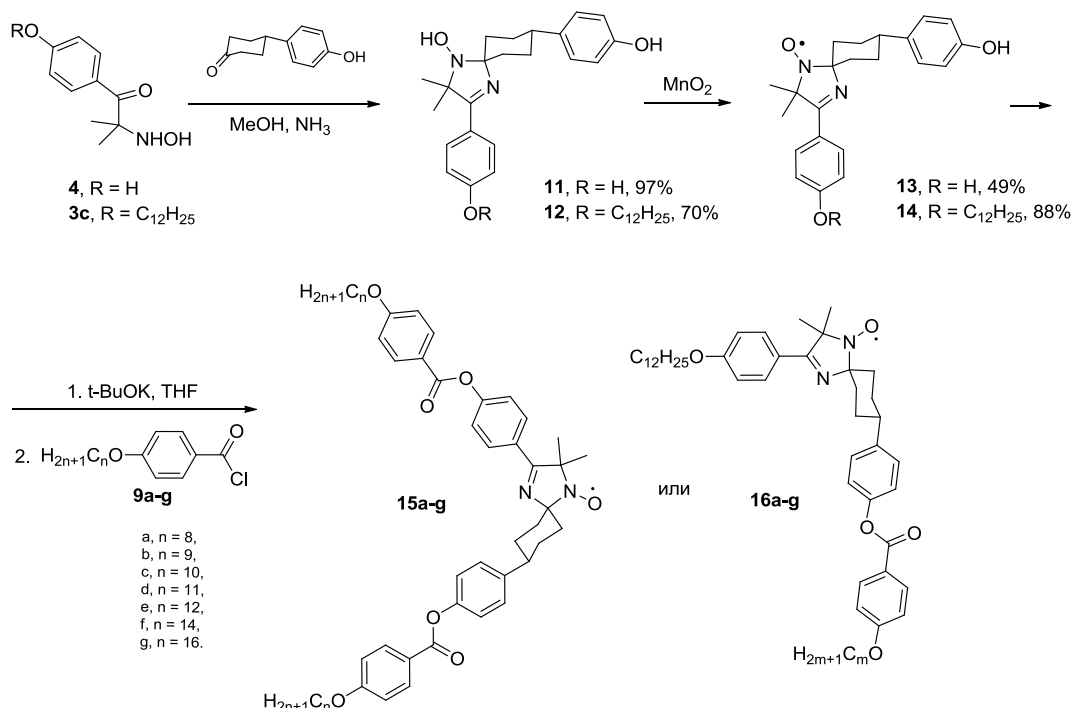


Схема 3

Для получения нитоксида **17**, содержащего две различные бензоилалкоксильные мезогенные группировки, радикал **13** обработали одним эквивалентом *трет*-бутилата калия и затем одним эквивалентом хлорангидрида 4-октилоксибензойной кислоты **9a**, при этом с выходом 28% был получен продукт моноацилирования - СНР **18**.

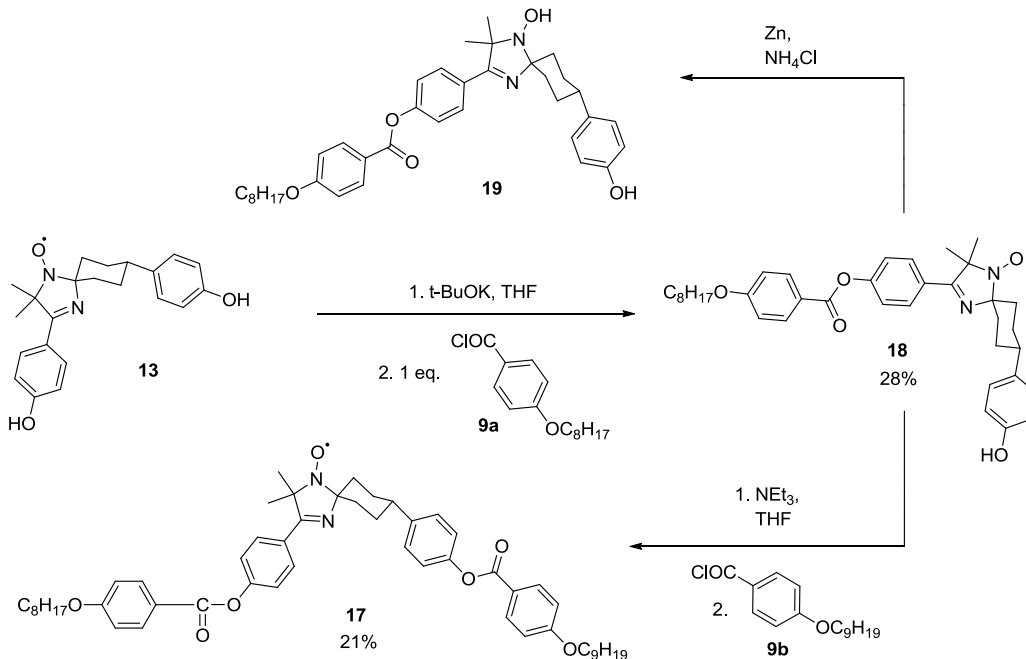


Схема 4

С целью подтверждения структуры промежуточного нитроксида **18**, последний был восстановлен в системе $\text{Zn}/\text{NH}_4\text{Cl}$ до диамагнитного имидазолина **19**. Сопоставление спектров ЯМР ^1H и ^{13}C соединений **19** и **11** позволило приписать полученному имидазолину структуру, предложенную нами для соединения **19** на схеме 4 и подтверждающую ацилирование по более кислой фенольной группировке. Взаимодействие нитроксида **18** с хлорангидридом 4-нонилоксибензойной кислоты **9b** привело к целевому радикалу **17** с выходом 21% (Схема 4).

Синтез *цис*- и *транс*- изомеров 2,2-диметил-3-[(4-тетрадецилокси)фенил]-8-[(4-алкокси)бензоил]окси-1,4-дiazаспиро[4.5]дец-3-ен-1-оксидов и 2,2-диметил-8-[(4-нонилокси)бензоил]окси-3-{4-[(4-нонилокси)бензоил]фенил}-1,4-дiazаспиро[4.5]дец-3-ен-1-оксила

Известно, что конформационная энергия фенильного заместителя, присоединённого к циклогексану, составляет величину ~ 2.8 ккал/моль, в то время как для гидроксигруппы эта величина намного меньше и равна ~ 0.6 ккал/моль. Поэтому, в случае замены 4-(4-гидроксифенил)циклогексанона на 4-гидроксициклогексанон в реакции конденсации следовало ожидать образования двух диастереомерных имидазолинов, гидроксигруппа в которых может занимать как экваториальное, так и аксиальное положение.

Действительно, взаимодействием *O*-алкилированных 1,2-ГАК **3a-e** с 4-гидроксициклогексаноном в насыщенном аммиаке метаноле с последующим окислением промежуточных 1-гидроксиимидазолинов MnO_2 в MeOH были получены СНР **20a-e**, с суммарными выходами 43-52% в виде смеси диастереомеров.

В процессе подбора оптимальных условий ацилирования вторичной гидроксильной группы в нитроксиде **20d** были протестированы следующие системы: а) 4-алкилоксибензойная кислота, CDI, CHCl_3 ; б) 4-алкилоксибензойная кислота, DCC, THF; в) 4-алкилоксибензойная кислота, DCC, DMAP, THF; г) ангидрид 4-алкилоксибензойной кислоты, DMAP, NEt_3 , THF; д) хлорангидрид 4-алкилоксибензойной кислоты, NEt_3 , THF; е) хлорангидрид 4-алкилоксибензойной кислоты, NEt_3 , CH_2Cl_2 ; ж) 4-алкилоксибензойная кислота, пиридин, CHCl_3 , SOCl_2 . Ни один из вышеперечисленных способов не привел к желаемым ацилированным производным **21**, конверсия радикала **20d** в этих условиях не наблюдается. Лишь только проведение ацилирования в условиях реакции *Митсунобу* (*Mitsunobu*)¹ позволило получить целевые нитроксиды **21a,b** с выходами 39% в виде смеси

¹ Kumara Swamy, K. C., Bhuvan Kumar, N. N., Balaraman, E., Pavan Kumar, K. V. P. / Mitsunobu and Related Reactions: Advances and Applications // Chem. Rev. – 2009. – Vol. 109. – P. 2551-2651.

диастереомеров, которую затем подвергли хроматографическому разделению методом препаративной ТСХ на силикагеле, выделив индивидуальные изомерные нитроксиды *цис*-**21a,b** и *транс*-**21a,b** в соотношении 2.3:1.0 (Схема 5).

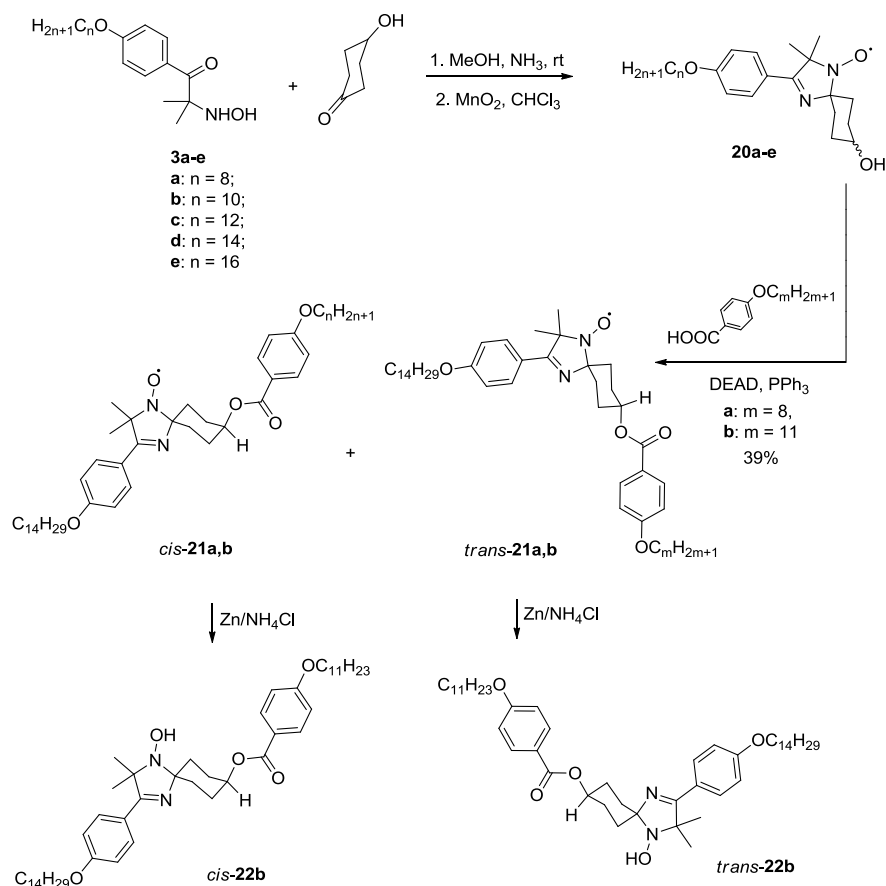


Схема 5

Для определения пространственного строения оба изомерных нитроксида *цис*-**21b** и *транс*-**21b** были восстановлены в системе Zn/NH₄Cl до соответствующих диамагнитных N-гидроксипроизводных *цис*-**22b** и *транс*-**22b** (Схема 5).

Стереохимия соединений **22b** была установлена на основании анализа их спектров ЯМР с учетом вкладов достаточно большой конформационной энергии имидазолинового фрагмента (составляющей по данным расчета 2.1 ккал/моль)² в пользу экваториального расположения группы NOH и небольшой – ацильного остатка (~ 0.7-0.8 ккал/моль).

Основному диастереомеру **22b** было приписано строение *цис*-изомера с экваториальным расположением группы N-OH и аксиальным расположением ацильного фрагмента, минорному продукту - *транс*-изомера с экваториальным расположением группы N-OH и экваториальным расположением ацильного заместителя.

Для получения нитроксильного радикала **23**, содержащего фенольную и вторичную гидроксильные группы, в качестве стартового соединения был использован

² <http://limor1.nioch.nsc.ru/quant/conformers/shern/spiroimidazol/>

синтезированный из ациклического нитрона **1** 1,2-ГАК **4**. Конденсация последнего с 4-гидроксициклогексаноном в присутствии ацетата аммония и последующее окисление MnO_2 промежуточного 1-гидроксиимидазолина без его выделения привели к нитроксиду **23** с выходом 36%. Однако при увеличении загрузок в описанной реакции с 1 до 10 ммоль выход СНР **23** уменьшался до 8-10%.

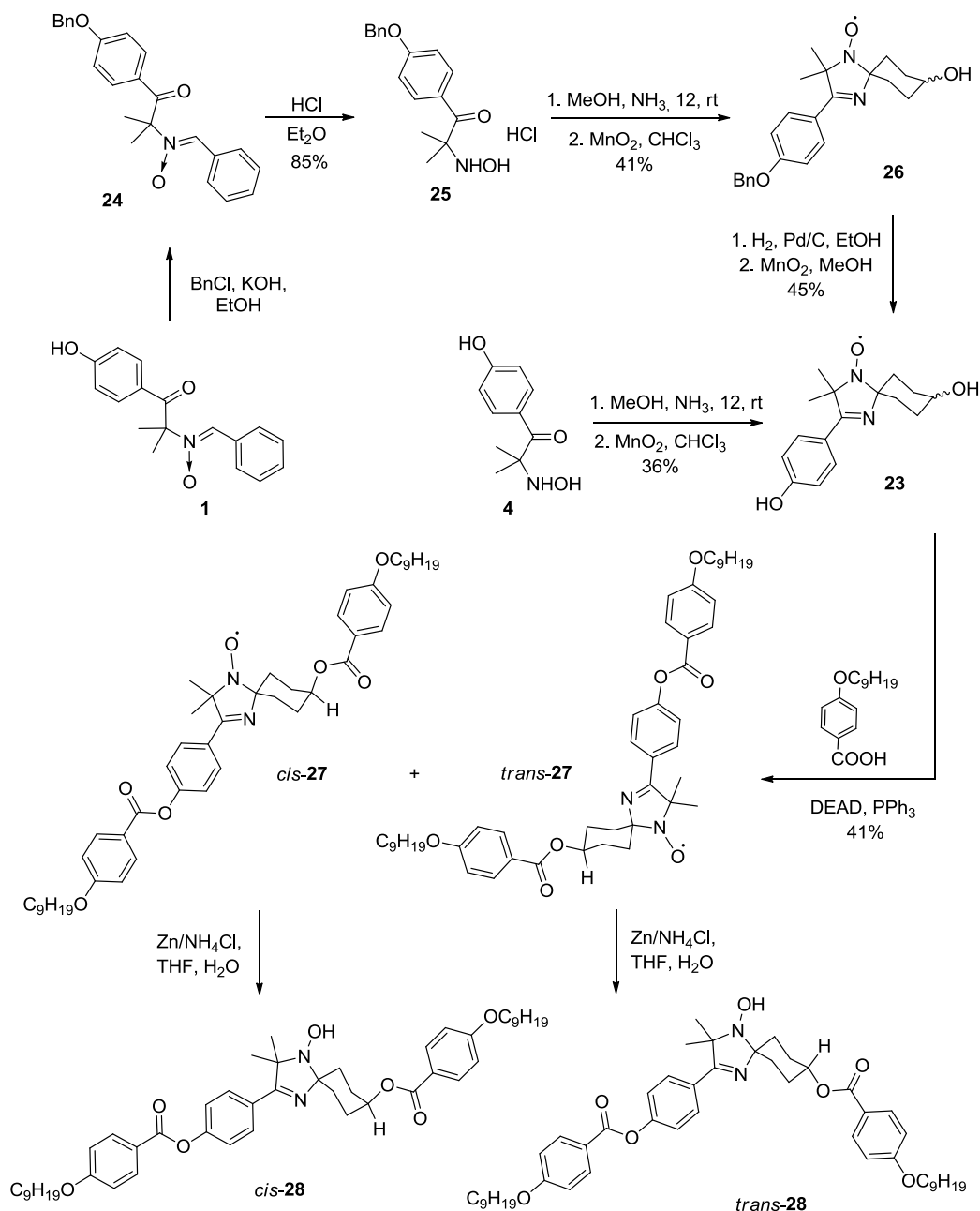


Схема 6

Для наработки радикала **23** в количествах, позволяющих рассматривать его в качестве синтетического блока, был применен модифицированный подход, заключающийся в использовании бензильной защиты фенольной группы. Для этого нитрон **1** подвергли реакции алкилирования с BnCl и далее, кислотнo-катализируемым гидролизом бензилпроизводного **24** был получен 1,2-ГАК **25** с выходом 85%. Его

конденсация с 4-гидроксициклогексанолом и окисление полученного имидазолина двуокисью марганца в хлороформе привели к нитроксиду **26**. Дебензилирование радикала **26** при гидрировании на палладиевом катализаторе неизбежно сопровождалось побочным процессом восстановления N-O· фрагмента до гидросиламина. Окислением полученного имидазолина MnO₂ в метаноле был получен целевой нитроксид **23** с выходом 45%. Несмотря на то, что выходы в вышеописанной цепочке превращений являются средними, все стадии синтеза воспроизводимы и пригодны для масштабирования, поэтому для наработки целевого СНР **23** был выбран именно этот синтетический путь.

Двойное ацилирование нитроксида **23** *n*-нонилоксибензойной кислотой в условиях реакции *Мицунобу* дало диастереомерную смесь радикалов **27** с выходом 41% (Схема 6). Хроматографическое разделение полученной смеси методом препаративной ТСХ на силикагеле позволило выделить индивидуальные изомеры *цис*-**27** и *транс*-**27** в соотношении 2.8:1.0. Для установления стереохимии полученных нитроксидов **27**, каждый из изомеров был восстановлен в системе Zn/NH₄Cl до соответствующего диамагнитного *N*-гидроксипроизводного *цис*-**28** и *транс*-**28**, строение которых было установлено аналогично соединениям **22b**, на основании анализа их спектров ЯМР ¹H и ¹³C.

Синтез диспироциклических нитроксильных бирадикалов ряда 3-имидазолина с двумя мезогенными группировками

Спироциклические нитроксильные бирадикалы на основе 3-имидазолина представляют не меньший интерес, чем их моно- предшественники. Это связано с тем, что в зависимости от размера и жёсткости линкера, разделяющего оба парамагнитных центра, два неспаренных электрона способны вступать между собой либо в обменное, либо в дипольное взаимодействие. В первом случае это может привести к изменению величины нелинейной парамагнитной восприимчивости в частично упорядоченных (смектических и нематических) фазовых состояниях ЖК-вещества, тем самым оказывая влияние на его ферромагнитные характеристики и на быстроту отклика на приложенное магнитное поле.³ Характер и величина второго взаимодействия важны для осуществления механизма кросс-эффекта (CE), реализующегося в трёхспиновой системе из двух электронов и ядра в методе динамической поляризации ядер (ДПЯ).⁴

³ Suzuki, K., Uchida, Y., Mazhukin D.G., Takaoka, S., Takahashi, H., Tamura, R., Grigor'ev I. A. / Liquid Crystalline and Magnetic Properties of All-Organic Biradical Compounds // Abstr. VI Int. Conf. "High-Spin Molecules and Molecular Magnets" – September 8-13. - Rostov on Don, Russia. 2012. – P. 62.

⁴ Matsuki, Y., Maly, Th., Ouari, O., Karoui, H., Moigne, F., Rizatto, E., Lyubenova, S., Herzfeld, J., Prisner, Th., Tordo, P., Griffin, R.G. / Dynamic Nuclear Polarization with a Rigid Biradical // Angew. Chem. Int. Ed. – 2009.- vol. 48.- P. 4996 – 5000.

В этой связи, диспироциклические нитроксильные бирадикалы (ДНБ) на основе производных имидазола представляют интерес как принципиально новый класс парамагнитных предшественников ЖК или как базовые соединения для синтеза и использования агентов поляризации в методе ДПЯ.

Одной из простейших структур ДНБ в ряду 3-имидазолина является молекула, нитроксильные фрагменты в которой разделены между собой 1,4-циклогексановым мостиком, причём, в зависимости от характера сочленения могут образовываться два стереоизомера – *цис*- и *транс*-, расстояние в которых между парамагнитными центрами отличается более чем на 1 Å. Нам не удалось получить это соединение простым путем, заключающимся в одновременной двойной конденсации 2 моль 1,2-ГАК **3** с 1 моль 1,4-циклогександиона. Так, при выдерживании реакционной смеси даже при комнатной температуре от нескольких часов до нескольких суток, наблюдается образование сложной смеси неидентифицированных продуктов. В этой связи, нами была разработана многостадийная синтетическая схема получения ДНБ, ключевым интермедиатом которой выступил спироциклический кетонитроксид **29**, формальный продукт окисления вторичной спиртовой группы в СНР **20**.

Для синтеза карбонилсодержащего нитроксида **29** мы протестировали два различных пути, отличающихся как количеством стадий, так и использованием защитной функции.

Так, в первом методе в качестве скрытого аналога 1,4-циклогександиона был взят содержащий диоксолановый фрагмент 1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-он **30**, полученный по литературной методике. Его конденсация с рядом 1,2-ГАК **3**, **4** в насыщенном аммиаке MeOH дала соответствующие 1-гидроксиимидазолины, которые были гладко окислены до нитроксидов **31**, **32a,c,e,f**, диоксидом свинца в хлороформе. Для снятия защиты с полученных нитроксидов были перебраны следующие, часто используемые в практике органического синтеза методы: а) Py^+OTs^- , ацетон, вода, кипячение; б) $\text{TsOH} \times \text{H}_2\text{O}$, ацетон, 20°C; в) H_2SO_4 (конц.), 0°C; г) $\text{FeCl}_3\text{-SiO}_2$, CH_2Cl_2 , кипячение. Лишь в последнем случае удалось выделить целевые нитроксиды **31a,e** с выходами 17% (для $n = 8$) и 12 % (для $n = 12$) (Схема 7). В других случаях реакция шла либо очень медленно, с попутным образованием побочных продуктов, либо приводила к осмолению исходного СНР. Резюмируя сказанное, нам не удалось подобрать приемлемые условия для снятия диоксолановой защиты с нитроксидов **31**, **32**.

Поэтому мы обратили внимание на другой метод, заключающийся в селективном окислении СНР **20**, содержащих вторичную гидроксигруппу. Стоит отметить, что взаимодействие с сильными окислителями может происходить не только по спиртовой группе, но так же и по нитроксильному фрагменту, с образованием солей оксоаммония,

особенно в присутствии кислот. В этой связи требовалось подобрать подходящий гомогенный окислитель для нитроксидов **20**, эффективно действующий в неполярных средах. Окисление спиртов **20** пиридинийхлорхроматом (PCC) в CH_2Cl_2 , привело к кето-производным **29** лишь с весьма умеренными выходами (~ 30%). Основным недостатком метода, использующего окисление субстрата PCC, является лишь частичная конверсия исходного спирта в кетон. Было отмечено, что добавление избытка окислителя не сдвигает равновесие в этой реакции. Следовательно, для полной конверсии соединения **20** необходимо было подобрать окислитель с более высоким Red/Ox потенциалом. Использование в качестве такового периодинана Десса-Мартина⁵ (DMP), взятого в трёхкратном избытке, в присутствии *трет*-BuOH в хлористом метиле, позволило получить целевые радикалы **29a,c,e-g** с приемлемыми выходами (66-71%), вполне удовлетворительными для наработки кетонитроксидов в количествах, необходимых для осуществления их дальнейших превращений (Схема 7).

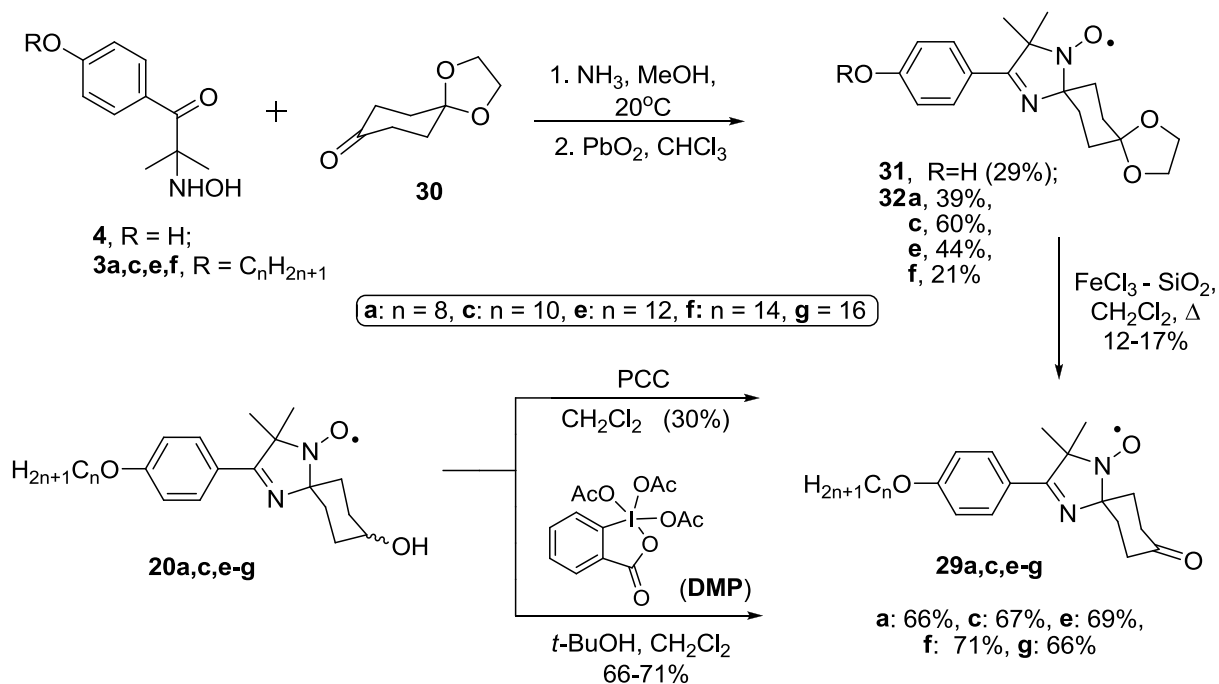


Схема 7

Поскольку нитроксильные радикалы представляют собой довольно сильные окислители⁶, проведение конденсации кетопроизводных **29** с 1,2-ГАК **3, 4** становится невозможным, вследствие быстрой трансформации последних до нитрозокетонов. Поэтому, для успешного получения диспироциклических производных, радикал **29a** был предварительно восстановлен в системе $\text{Zn}/\text{NH}_4\text{Cl}$ в инертной атмосфере до соответствующего

⁵ Dess, D. B., Martin, J. C. / Readily accessible 12-I-5 oxidant for the conversion of primary and secondary alcohols to aldehydes and ketones // J. Org. Chem. – 1983. – Vol. 48. – P. 4155-4156.

⁶ Luca, L. D., Giacomelli, G., Porcheddu, A. / A Very Mild and Chemoselective Oxidation of Alcohols to Carbonyl Compounds // Org. Lett. – 2001. – Vol. 3. – P. 3041.

гидроксиламина **33**, который далее был вовлечен в реакцию конденсации с 2-(гидроксиламино)-1-(4-гидроксифенил)-2-метилпропан-1-оном **4** в насыщенном аммиаке метаноле при 20°C.

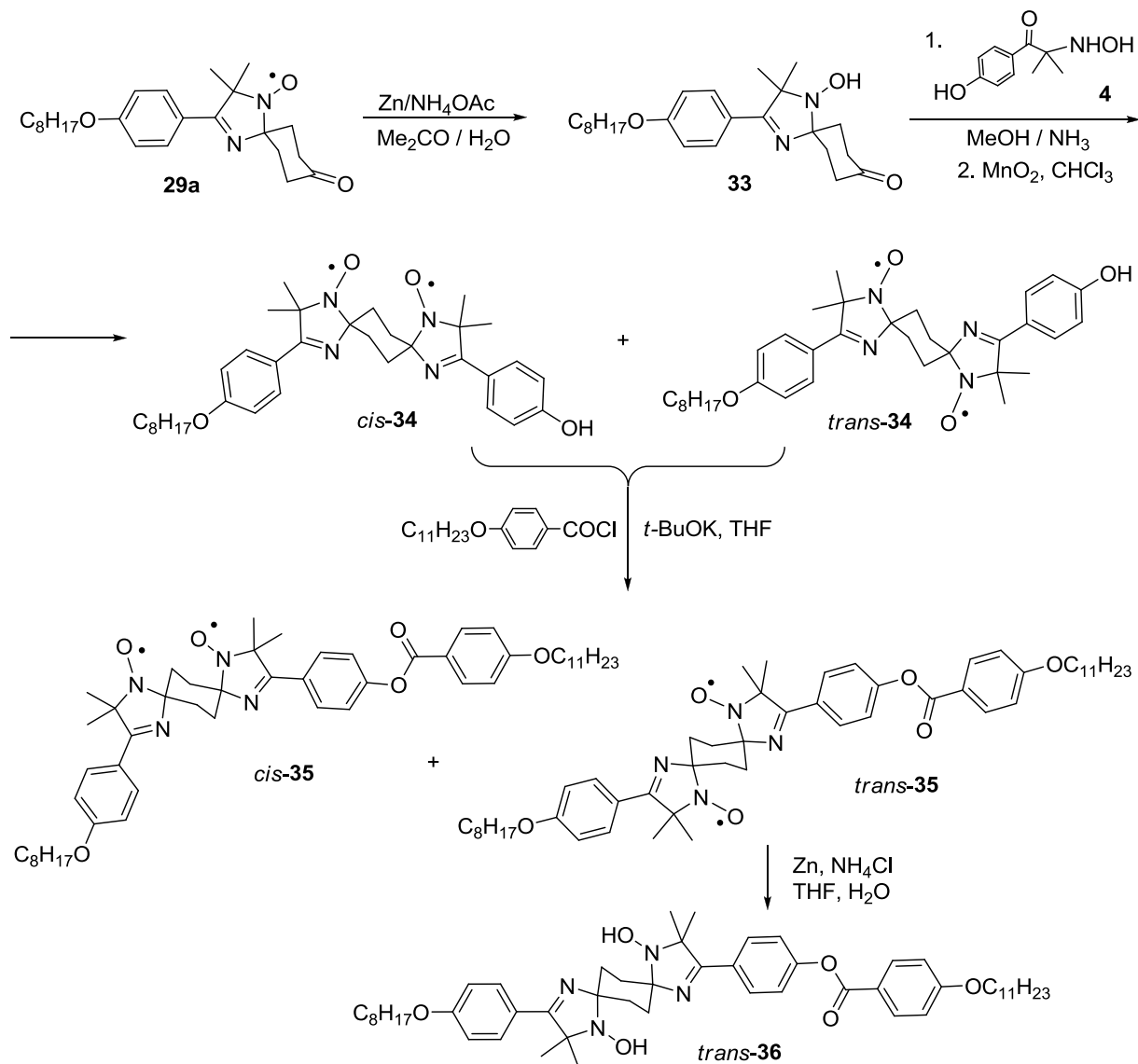


Схема 8

Окисление промежуточного 1,9-дигидроксиспиро(бисимидазолина) двуокисью марганца привело к смеси диастереомерных бирадикалов *цис*-**34** и *транс*-**34**. Суммарный выход данного трёхстадийного превращения составил 36%. При дальнейшем ацилировании смеси диастереомеров ДНБ **34** хлорангидридом 4-ундецилоксибензойной кислоты образуются биснитроксиды *цис*-**35** и *транс*-**35**, которые были идентифицированы как индивидуальные изомеры после хроматографического разделения (Схема 8). Обнаружено, что реакция конденсации 1,2-ГАК с диамагнитным гидроксиламинкетонем **33** является стереоселективной, поскольку изомерные нитроксиды *транс*-**35** и *цис*-**35** были выделены в соотношении 3.75:1. ЭПР спектры полученных стереоизомеров ДНБ **35** подтверждают их парамагнитную бирадикальную природу и различие в

пространственном строении. С целью подтверждения строения бирадикала *транс-35* и установления его пространственного строения, было проведено восстановление этого соединения в системе $\text{Zn}/\text{NH}_4\text{Cl}$ до диамагнитного бис(гидроксиламина) *транс-36*. Строение последнего было установлено на основании спектроскопии ЯМР (Схема 8).

Таким образом, разработана методология пошагового направленного синтеза и впервые получены диспироциклические диастереомерные бирадикалы *цис-35* и *транс-35* ряда 3-имидазолина.

Анализ ДСК-термограмм полученных моно- и бирадикалов

Для синтезированных в этой работе СНР монарадикалов **8a,c,e,g**, **10a-g**, **15a-g**, **16a-g**, *цис-21a,b*, *транс-21a,b*, *цис-27*, *транс-27* и бирадикалов ДНБ *цис-35* и *транс-35* были записаны ДСК-термограммы в температурном диапазоне 25-120°C в инертной атмосфере. Все радикалы оказались стабильны в этих условиях в течение нескольких последовательных циклов нагревание-охлаждение. Для нитроксидов **8a,c,e,g**, **10b,e-g**, **15a,c-f**, **16c-d,g**, *цис-21a,b*, *транс-21a,b*, *цис-27*, *транс-27* и бирадикалов *цис-35* и *транс-35* на ДСК-кривых присутствуют только пики переходов из кристаллического состояния в изотропное. Для нитроксидов **10a,f**, **15b,g**, **16a,b,e,f**, *цис-27* на термограммах ДСК при нагревании и охлаждении отмечены несколько пиков. Однако наблюдение фазовых переходов в соединениях **10a,f**, **15b,g**, **16a,b,e,f**, *цис-27* с использованием поляризационного оптического микроскопа показало, что эти пики соответствуют полиморфным переходам, при этом появления мезофаз в указанных условиях не наблюдалось. В результате проведенного исследования можно сделать вывод, что ни один из полученных нами спироциклических нитроксильных радикалов не является жидким кристаллом в данном температурном интервале, вероятно, вследствие нелинейного строения этих соединений. Последнее обстоятельство, впрочем, не препятствует их возможному применению в качестве спиновых зондов для исследования упорядоченности жидкокристаллических сред, поскольку синтезированные СНР обладают высокой липофильностью и могут быть легко растворены в ЖК-матрице.

ВЫВОДЫ

1. Алкилированием $C-[(1,1\text{-диметилэтил})\text{-}2\text{-оксо-}2\text{-(4-гидроксиарил)}]\text{-}\alpha\text{-фенилнитро-}$ на и последующим кислотнo-катализируемым гидролизом полученных *O*-эфиров, синтезирован широкий набор 1,2-гидроксиламинокетонoв, содержащих в *пара*-положении замещенной арильной группы линейные алкоксильные группировки OC_nH_{2n+1} ($n=8\div 16$), базовых соединений для синтеза функционально-замещенных спироциклических моно- и динитроксильных радикалов ряда 3-имидазолина.
2. Показано, что конденсация *пара*-алкокси(гидрокси)арилзамещенных 1,2-гидроксиламинокетонoв с циклогексанoном, 4-гидроксифенилциклогексанoном и 4-гидроксициклогексанoном в насыщенном аммиаке метаноле проходит стереоселективно и приводит к образованию наиболее термодинамически стабильных продуктов – спироциклических 1-гидрокси-3-имидазолинов, N-OH фрагмент в которых занимает экваториальное положение. В случае 4-гидроксифенилциклогексанона показано исключительное образование в условиях реакции *транс-е*-е-изомеров. Для 4-гидроксициклогексанона преобладающим продуктом реакции является *цис-е*-е-изомер, минорному продукту приписана структура *транс-е*-е-изомера.
3. Разработаны методы синтеза 3-(4-алкоксифенил)-8-{4-[(4-алкокси)бензоилокси]фенил}- и 3,8-бис{4-[(4-алкокси)бензоилокси]фенил}-2,2-диметил-1,4-дiazаспиро[4.5]дец-3-ен-1-оксидов, диастереомерных 2,2-диметил-3-[(4-тетрадецилокси)фенил]-8-[(4-алкокси)бензоил]окси-1,4-дiazаспиро[4.5]дец-3-ен-1-оксидов и 2,2-диметил-8-[(4-нонилокси)бензоил]окси-3-{4-[(4-нонилокси)бензоил]фенил}-1,4-дiazаспиро[4.5]дец-3-ен-1-оксидов, содержащих в своём составе две различные или две одинаковые мезогенные группировки.
4. Реализован многостадийный путь синтеза и получены представители нового класса диспироциклических бирадикалов ряда 3-имидазолина - 1,4,9,12-тетрааза-диспиро[4.2.4.2]-тетрадека-3,11-диен-1,9-диоксиды, содержащие в своём составе две различные функциональные группировки. Ключевое соединение в данной схеме, спироциклический нитроксид с кетогруппой в положении 8, был синтезирован хемоселективным окислением 8-гидрокси-3,3-диметил-2-[(4-алкокси)фенил]-1,4-дiazаспиро[4.5]дец-1-ен-4-оксида периодином Десса-Мартина. Показано, что реакция конденсации, сопровождающаяся образованием второго спироузла, протекает стереоселективно, в результате чего преимущественно образуется диспиробис(имидазолин), имеющий строение *транс*-изомера, в котором оба фрагмента N-OH занимают экваториальное положение.

Основное содержание диссертации изложено в следующих публикациях:

1. Зайцева Е.В., Гатилов Ю.В., Амитина С.А., Тамура Р., Григорьев И.А., Мажукин Д.Г. Spirocyclic nitroxyl radicals of 3-imidazoline with mesogenic substituent at the C⁴ heterocycle. Synthesis and crystal structure // Журнал органической химии. – 2014. – Т. 50. - № 1. – С. 78-83.
2. Зайцева Е.В., Шернюков А.В., Амитина С.А., Тамура Р., Григорьев И.А., Мажукин Д.Г. Синтез диастереомерных спироциклических нитроксильных радикалов ряда 3-имидазолина с двумя мезогенными группировками // Химия гетероциклических соединений. – 2014. – Т. 50. - № 8. – С. 1207-1220.
3. Zaytseva E.V., Shernyukov A.V., Genaev A.M., Tamura R., Grigor'ev I.A., Mazhukin D.G. New spirocyclic nitroxides of 2,5-dihydroimidazole series flanked by two mesogenic fragments // ARKIVOC. – 2014.- № vi. – P. 10-24.

Основные результаты диссертации доложены на отечественных и международных конференциях:

1. Зайцева Е.В., Мажукин Д.Г., Амитина С.А., Генаев А.М., Григорьев И.А. Синтез новых спироциклических нитроксидов на основе 3-имидазолина // Материалы XIV Молодёжной конференции по органической химии». Екатеринбург, Россия. – 2011. С. 359-362.
2. Zaytseva E., Mazhukin D., Amitina S., Gatilov Yu., Grigor'ev I. Synthesis of a New Spirocyclic Nitroxides on the Base of 3-Imidazoline // Book of Abstracts of the international conference «Current Topics in Organic Chemistry». Novosibirsk, Russia. – 2011. P. 208.
3. Lomanovich A.V., Zaytseva E.V., Mazhukin D.G., Amitina S.A., Gatilov Yu.V., Tamura R., Grigor'ev I.A. Elaboration of Synthetic Protocol for Obtaining of 3-Imidazoline Nitroxides with Mesogenic Residues // Book of Abstracts of the 6th Conference on Synthesis, Properties and Implications of Nitroxides (SPIN Conference). Marseille, France. – 2011. P. 101.
4. Mazhukin D.G., Kirilyuk I.A., Lomanovich A.V., Zaytseva E.V., Medvedev V.S., Mostovich E.A., Amitina S.A., Gatilov Yu.V., Tamura R., Suzuki K., Grigor'ev I.A. Development of imidazoline structural motif in the synthesis of mesogenic nitroxides // Book of Abstract of the Fifth Japanese-Russian International Workshop on Open Shell Compounds and Molecular Spin Devices. Awaji Island, Hyogo, Japan. – 2011. P. 60.
5. Зайцева Е.В., Мажукин Д.Г., Амитина С.А. Новые спироциклические нитроксиды на основе 3-имидазолина // Сборник тезисов всероссийской молодёжной

- конференции «Актуальные проблемы органической химии». Новосибирск, Россия. – 2012. С. 64.
6. Zaytseva E., Mazhukin D., Grigor`ev I. Synthesis of a new spirocyclic nitroxides on the base of 3-imidazoline bearing two mesogenic fragments // Book of Abstracts of VI International Conference “High-Spin Molecules and Molecular Magnets”. Rostov-on-Don, Russia. – 2012. P. 72.
 7. Zaytseva E.V., Mazhukin D.G., Grigor`ev I.A. Design and Synthesis of a New Spirocyclic Bisnitroxides Based on Paramagnetic Imidazoline Core // Book of Abstracts of the Seventh Japanese-Russian International Workshop on Open Shell Compounds and Molecular Spin Devices. Awaji Island, Hyogo, Japan. – 2013. P. 39.
 8. Зайцева Е.В. Спироциклические нитроксильные моно- и бирадикалы 3-имидазолина с мезогенными заместителями // Сборник тезисов молодёжной конференции НИОХ СО РАН. Новосибирск, Россия. – 2013. С 10.