

**Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова
Сибирского отделения Российской академии наук**

На правах рукописи



Зайцева Елена Васильевна

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

(02.00.03 – органическая химия)

Диссертация на соискание учёной степени кандидата химических наук

Научный руководитель:
К.х.н., доц. Мажукин Д.Г.

Новосибирск-2014

Содержание

ВВЕДЕНИЕ	3
ГЛАВА 1. МЕТОДЫ СИНТЕЗА СПИРОЦИКЛИЧЕСКИХ НИТРОКСИЛЬНЫХ РАДИКАЛОВ (литературный обзор).....	9
<i>Введение</i>	9
1.1 Пиперидиновые нитроксильные радикалы (TEMPO-type).....	9
1.2 Нитроксильные радикалы ряда 1,2,3,4-тетрагидрохинолина и 9,9`-(10 <i>H</i> , 10` <i>H</i>)-спиробиакридина	21
1.3 Пиперазиновые и морфолиновые нитроксиды	24
1.4 Нитроксиды пирролинового и пирролидинового ряда (PROXYLs)	27
1.5 Нитроксиды ряда 3-имидазолина и 3-имидазолин-3-оксида.....	37
1.6 Имидазолидиновые нитроксиды	43
1.7 Оксазолидиновые нитроксиды (DOXYLs)	48
1.8 Spiroциклические нитроксиды других типов.	55
<i>Заключение</i>	57
ГЛАВА 2. СИНТЕЗ СПИРОЦИКЛИЧЕСКИХ МОНО- И БИРАДИКАЛОВ НА ОСНОВЕ 3- ИМИДАЗОЛИНА (обсуждение результатов)	58
2.1. Spiроциклические нитроксильные радикалы 3-имидазолина с мезогенным заместителем при атоме С-4 гетероцикла. Синтез и кристаллическая структура. ...	58
2.2 Синтез имидазолиновых Spiроциклических нитроксильных монаррадикалов с двумя мезогенными группировками	62
2.2.1 Синтез 2,2-диметил-8-{4-[4-(алкокси)бензоилокси]фенил}-3-[(4-додецилокси)фенил]-1,4-диазаспиро[4.5]дец-3-ен-1-оксидов и 2,2-диметил-3,8-бис{4-[4-(алкокси)бензоилокси]фенил}-1,4-диазаспиро[4.5]дец-3-ен-1-оксидов.	62
2.2.2 Синтез <i>цис</i> - и <i>транс</i> - изомеров 2,2-диметил-3-[(4-тетрадецилокси)фенил]-8-[(4-алкокси)бензоил]окси-1,4-диазаспиро[4.5]дец-3-ен-1-оксидов и 2,2-диметил-8-[(4-нонилокси)бензоил]окси-3-{4-[(4-нонилокси)бензоил]фенил}-1,4-диазаспиро[4.5]дец-3-ен-1-оксила.....	68
2.3 Синтез диспироциклических нитроксильных бирадикалов ряда 3-имидазолина с двумя мезогенными группировками	73
2.3.1 Ретросинтетический анализ Spiроциклических бирадикалов	74
2.3.2 Spiроциклические нитроксиды, содержащие кето-группу.....	76
2.3.3. Диспироциклические бирадикалы ряда 3-имидазолина.....	77
2.4 Анализ ДСК-термограмм полученных моно- и бирадикалов	80
ГЛАВА 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ	81
ВЫВОДЫ.....	108
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	109
ПРИЛОЖЕНИЕ 1. Список синтезированных в работе новых соединений.....	124
ПРИЛОЖЕНИЕ 2. ДСК термограммы некоторых синтезированных СНР с одной и двумя мезогенными группами.....	127
Список сокращений.....	132

ВВЕДЕНИЕ

Жидкие кристаллы (ЖК) – вещества, переходящие при определённых условиях (температура, концентрация в растворе) в жидкокристаллическое состояние, которое является промежуточным между кристаллическим (Cr) и изотропной жидкостью (I) [1]. Для невооруженного глаза ЖК представляются вязкими жидкостями, но при наблюдении в поляризационный микроскоп, становится видна их упорядоченная кристаллоподобная структура.

Открытие первого ЖК датируется 1888 годом, в настоящее время известно более 100 000 различных соединений, от низкомолекулярных до полимеров, обладающих ЖК свойствами. ЖК материалы находят широкое применение в производстве дисплеев, ЖК термометров, систем оптического формирования изображения и записи и др. В настоящее время, в связи с высокой востребованностью в современной технике создание и исследование новых ЖК стало одним из ключевых направлений современной органической химии и химии материалов [2].

Наличие парамагнетизма в молекулах ЖК интересно с точки зрения изменения магнитных, электрических и оптических свойств вещества в зависимости от его фазового состояния [3, 4]. В пионерских работах проф. Тамуры (*Tamura*) и сотр. начала 21 века был осуществлён синтез полностью органических хиральных стержнеобразных ЖК на основе нитроксильных радикалов пирролидинового ряда (PROXYLs) [4, 5] (Рис. 1, соединения **1**), для которых впервые было продемонстрировано существование совокупности необычных свойств, таких как возникновение ферроэлектрической ЖК фазы [6, 7] и бистабильных состояний [8, 9], появление нелинейной парамагнитной восприимчивости, индуцированной слабым постоянным магнитным полем [10, 11] и способность к генерации второй оптической гармоники [12] в различных ЖК фазовых состояниях.

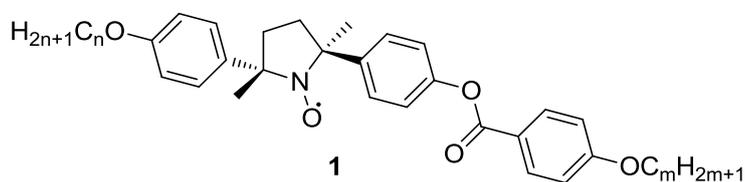


Рис. 1.

В этой связи, представляется перспективной задачей разработка методов синтеза и исследование новых органических жидкокристаллических парамагнетиков с нитроксильным фрагментом, входящим в другой гетероциклический остов, например, имидазолинового ряда. Так, введение дополнительного атома азота иминного типа может расширить границы модификации молекул ЖК за счет появления центра дополнительной

функционализации, например, для управления жидкокристаллическим состоянием вещества путем изменения pH среды, или, для создания гибридных магнитных материалов на основе наноструктурированных частиц в ЖК-средах [13, 14].

Наличие в молекуле термотропного жидкокристаллического соединения спироциклического фрагмента несущего функцию «строительного блока» является темой исследований ряда зарубежных научных групп. Так, в работах проф. Фёгтле (*Vögtle*) и проф. Черске (*Tschierske*) с сотр. обсуждается возможность и приведен синтез стержнеобразных ЖК на основе моноспиро- [15] и диспиропроизводных [16-19] циклобутанового, циклопентанового и циклогексанового рядов, в том числе с гетероатомами, находящимися в непосредственной близости к спироузлу [20]. Многообещающие результаты были получены в синтезе ферроэлектрических ЖК на основе триангулановых структур (3+3+3) [21-22] и гем-дифторпроизводных диспироциклопропанов (3+6+3) [23], проявляющих смектические фазы SmA и SmC* в различных условиях. Исследования Грея (*Gray*) с сотр. о влиянии имеющихся в структуре молекулы малых циклов на ее ЖК-свойства, показывают, что замена циклобутанового фрагмента на спиробициклобутановый остаток способствует увеличению жесткости цепи и ведет к повышению термической стабильности нематической фазы [24, 25]. Недавно было продемонстрировано, что введение в 9-е положение флуоренового цикла спироциклического остатка, а именно циклопентильной группы вместо двух этильных или пропильных заместителей, приводит к повышению термической стабильности нематического ЖК полупроводника и, следовательно, увеличивает время жизни OLED устройства, приготовленного на его основе [26].

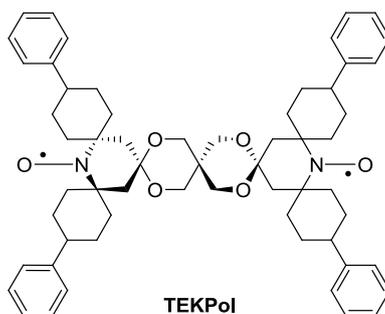
В последние годы широкое распространение получила оригинальная идея трансформации обычного ЖК в ферроэлектрический ЖК материал, путем добавления к жидкокристаллической композиции оптически активного допанта, имеющего аксиально хиральное ядро 2,2'-спиробииндан-1,1'-диона, соединения, самого по себе не являющимся ЖК, хотя и содержащим мезогенные группы. Возникающая при этом спонтанная поляризация P_S в смектической фазе SmC ЖК-хозяина, в зависимости от содержащихся в допанте заместителей различной природы, может колебаться в широком динамическом диапазоне (например, от +1019 нК см⁻² до -293 нК см⁻²) [27].

Другой привлекательной особенностью введения спироузла в молекулу парамагнитного объекта является тенденция к повышению устойчивости радикального центра по отношению к биогенным восстановителям, обнаруженная недавно для циклических нитроксильных радикалах рядов пиперидина (TEMPO) [28] и пирролидина (PROXYL) [29]. Данное обстоятельство может оказаться актуальным при использовании

парамагнитных ЖК в качестве агентов-переносчиков магнитоуправляемой доставки лекарственных средств *in vivo* [4].

Переход от ЖК моонитроксидов к биснитроксидам позволяет надеяться на дальнейшие изменения магнитных свойств последних, в частности на усиление эффекта нелинейной парамагнитной восприимчивости вследствие реализации механизма спиновой поляризации между соседними парамагнитными центрами [30, 31] и даст возможность оценить закономерности изменения физико-химических и магнитоэлектрических свойств ЖК-образцов в мезофазах.

Еще одним немаловажным аспектом изучения стабильных бирадикалов, имеющих спироциклическое строение, является недавнее установление их ведущей роли в качестве агентов поляризации в современном приложении метода динамической поляризации ядер (ДПЯ). Так, биснитроксины добавляют к анализируемым веществам (органическим соединениям и биологическим молекулам) с целью драматического повышения интенсивностей сигналов последних на ядрах ^1H , ^{13}C и др. в ЯМР спектрах растворов и твёрдых образцов на 2 и более порядков [32, 33]. В последних работах двух научных групп ведущих исследования в этой области (проф. Гриффин (*Griffin*) и проф. Тордо (*Tordo*)), были сформулированы требования к структуре бирадикала, в частности, к взаимному расположению N-O фрагментов, их удалённости друг от друга, а также к величине дипольного взаимодействия между двумя неспаренными электронами [34]. Было убедительно доказано и продемонстрировано на большой выборке бирадикалов, что наилучшими характеристиками в качестве агентов ДПЯ обладают полиспирочленённые биснитроксины. В качестве примера, на рис. 3 приведена структурная формула биснитроксида ТЕКPol, гептаспироциклическая симметричная молекула с большим молекулярным весом, показавшая рекордное на сегодняшний день увеличение интенсивностей сигналов анализируемого образца в спектре ПМР более чем в 200 раз (при напряженности магнитного поля 9.4 Т и температуре 100 К) [35].



Принимая во внимание все вышеперечисленные аспекты, целью данной работы явилась разработка методов синтеза нитроксильных моно- и бирадикалов ряда 3-имидазолина, содержащих в своём составе спироциклический фрагмент, а также одну (соединения **2** и **3**), две различные (соединения **5**, **6**, **8**, **9**) или две одинаковые мезогенные группировки (соединения **4**, **7**), установление пространственного строения полученных соединений, анализ их термограмм, полученных методом ДСК (дифференциальной сканирующей калориметрии) с целью оценки их термической стабильности и наблюдения температурных переходов в жидкокристаллическое состояние.

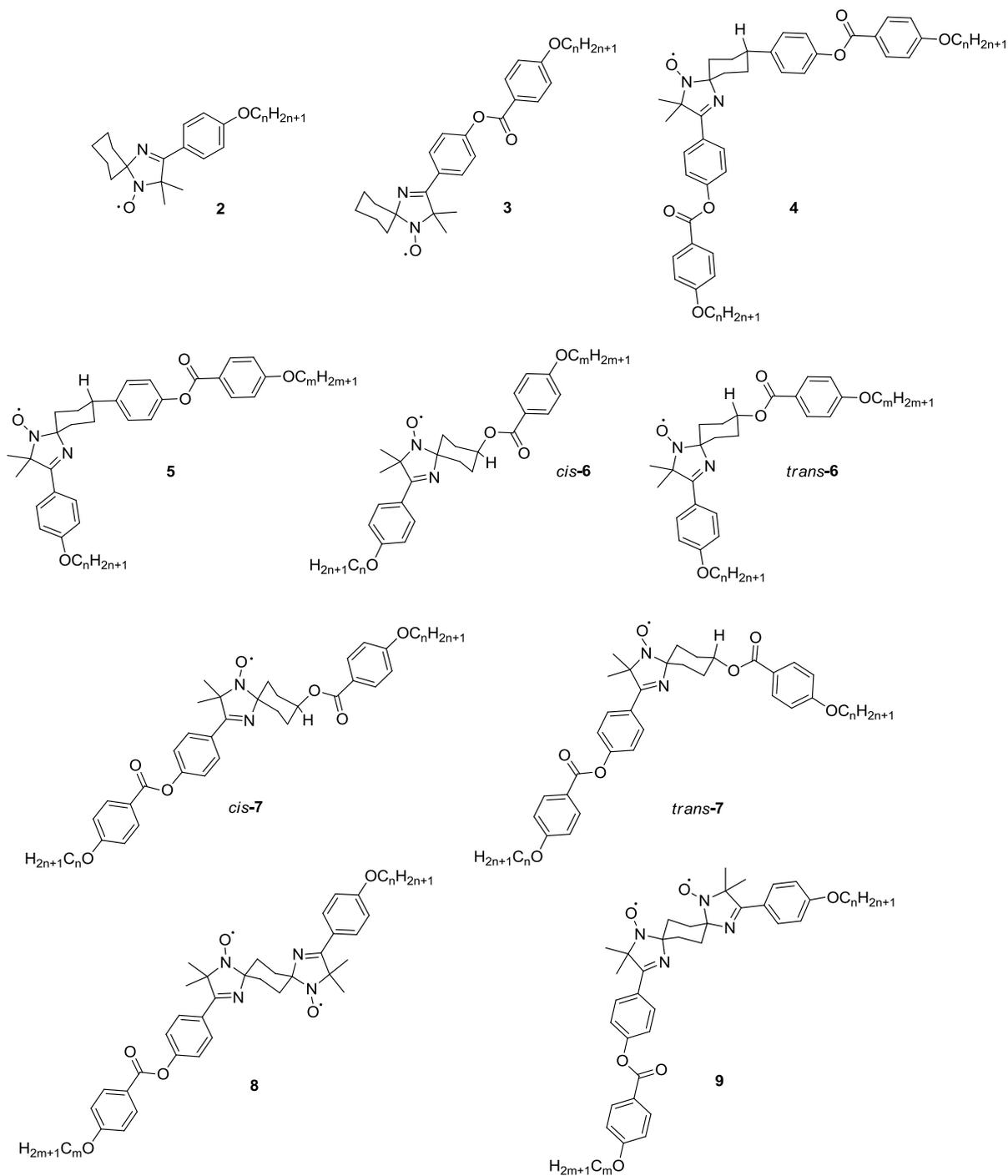


Схема 1

В результате проведённых исследований были разработаны способы синтеза спироциклических нитроксидов имидазолинового ряда **2** и **3**, содержащих в положении 4 гетероцикла мезогенные заместители двух типов. Пространственное строение двух полученных нитроксидов было установлено методом рентгеноструктурного анализа.

На основе конденсации 1,2-гидроксиламинокетонов с 4-(4-гидроксифенил)циклогексаноном синтезированы нитроксиды **4** и **5**, содержащие в своём составе две различные и две одинаковые мезогенные группы. Особенности строения полученных нитроксидов установлены при помощи анализа одномерных и двумерных ЯМР-спектров предшественников нитроксильных радикалов – диамагнитных циклических гидроксиламинов. Показано, что полученные соединения **4** и **5** представляют собой исключительно *транс-е*-е изомеры.

При использовании 4-гидроксициклогексанона для синтеза диастереомерных нитроксидов **6** и **7**, была получена смесь спироциклических соединений, которую удалось разделить методом хроматографии на пластине. Установление пространственного строения этих соединений также было осуществлено при помощи анализа одномерных и двумерных ЯМР спектров предшественников нитроксильных радикалов – диамагнитных гидроксиламинов. Оказалось, что преобладающим в этом случае является *цис-е*-е изомер, минорному продукту реакции была приписана структура *транс-е*-е изомера.

Предложена и реализована многостадийная схема получения диастереомерных бирадикалов **8** и **9**, которые были выделены и идентифицированы как индивидуальные стереоизомеры. ЭПР спектры полученных нитроксидов **8** и **9** подтверждают их парамагнитную природу и различие в пространственном строении. Установление строения преобладающего *транс*-изомера **8** было проведено при помощи анализа одномерных и двумерных спектров ЯМР предшественника этого радикала – диамагнитного бисгидроксиламина.

Анализ термограмм ДСК показал высокую термическую стабильность всех вновь полученных соединений **2-9** в диапазоне от 25°C до 120°C. Для радикалов **3** (n = 8, 14), **4** (n = 9, 14, 16), **5** (n = 12, m = 8, 9, 12, 14), *цис-7* при нагревании и охлаждении на ДСК кривых отмечено присутствие нескольких пиков. В то же время наблюдение фазовых переходов этих соединений с использованием поляризационного микроскопа показало, что данные пики соответствуют полиморфным кристаллическим переходам, при этом появления мезофаз для указанных соединений не наблюдалось.

Таким образом, в результате проведенного исследования синтезированы несколько рядов спироциклических нитроксильных моно и бирадикалов ряда 3-имидазолина, содержащих в своём составе две различные и одинаковые мезогенные группировки.

Пространственное строение полученных соединений установлено как методом РСА, так и на основании анализа одномерных и двумерных спектров ЯМР предшественников нитроксильных радикалов, производных гидроксиламина. Показана высокая термическая стабильность всех полученных нитроксидов, что делает их пригодными для дальнейшего изучения в качестве спиновых зондов, допантов в ЖК композициях или агентов в приложении к методу ДПЯ.

Автор выражает искреннюю признательность всем сотрудникам НИОХ СО РАН внесшим вклад в данную работу и благодарит научного руководителя к.х.н., доц. Мажукина Д.Г. за постановку задач и обсуждение результатов исследования; к.х.н. Амитину С.А. (ЛПП) за помощь в проведении ряда превращений и наработку некоторых исходных соединений. Квантово-химические расчеты и конформационный анализ молекул нитроксильных радикалов проводились к.х.н. Генаевым А.М. (ЛИМОР) и к.х.н. Шернюковым А.В. (ЛФМИ). Запись и анализ двумерных спектров ЯМР были осуществлены к.х.н. Шернюковым А.В. (ЛФМИ). Рентгеноструктурные эксперименты выполнены сотрудником ЛФМИ д.х.н. Гатиловым Ю.В. Автор также выражает искреннюю признательность всем сотрудникам ЛФМИ и ЛМА, стараниями которых были получены необходимые данные для характеристики соединений (элементный анализ, ДСК-термограммы, ИК- и масс-спектры, рутинные спектры ЯМР, спектры ЭПР).

Отдельную благодарность диссертант выражает своим японским коллегам, партнерам по совместному проекту РФФИ-JSPS (#11-03-92107_ЯФ_a), в рамках которого выполнялось настоящее исследование, профессору Тамура Руи и доктору Сузуки Катуаки за проявленный интерес, помощь в анализе термограмм ДСК и проведение ряда экспериментов с полученными радикалами на оптическом поляризационном микроскопе.

В выполнении экспериментальной работы, обсуждении результатов химических экспериментов и подготовке материалов к публикации вклад автора является основным.

Литературный обзор, отражающий целесообразность и актуальность настоящего диссертационного исследования посвящён синтетическим и прикладным аспектам химии спироциклических нитроксидов.

Методы синтеза спироциклических нитроксильных радикалов

Введение

Спироциклические нитроксильные радикалы (СНР), содержащие в составе молекулы один или два спироузла при α - и (или) γ -атомах углерода нитроксильной группы, находят применение в различных приложениях современной химии органических материалов: а) как пространственно затруднённые спиновые метки, обладающие повышенной резистентностью к биологическим восстановителям и имеющие длительные времена спиновой релаксации [29, 36-47]; б) парамагнитные агенты в методе динамической поляризации ядер (ДПЯ) [32, 35, 48-52]; в) как катализаторы в процессах «живой» полимеризации (living radical polymerization) [53-58]; как стартовые соединения для получения оксоаммониевых солей, используемых в качестве окислителей в органической химии [59] или для получения органических радикальных батарей [60]; д) синтетические блоки для получения магнитных материалов (в том числе ферромагнетиков с заданным ортогональным расположением нитроксильных групп в спироциклическом бирадикале) [61-63]; е) как контрастные вещества для магнитной резонансной томографии [64-65]. Зачастую синтез СНР требует применения нестандартных подходов, отличающихся от методов синтеза обычных нитроксильных радикалов. Вместе с тем, в литературе отсутствуют обобщённые данные, посвящённые методам получения СНР. В этой связи, целью данного обзора является попытка описания основных синтетических подходов к получению нитроксильных спироциклических моно- и бирадикалов, содержащих 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.

1.1 Пиперидиновые нитроксильные радикалы (TEMPO-type)

СНР пиперидинового ряда **10** (Рис 3) были получены при действии на соответствующие пространственно затруднённые амины окислителей на основе перекиси водорода или органических пероксидов (например, *m*-CPBA) [66-68]. Поскольку стадия окисления приводила к СНР с высокими выходами, основная задача сводилась к получению соответствующих аминов.

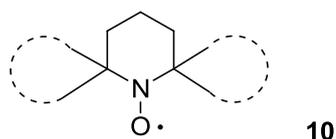


Рис 3.

С этой целью было изучено взаимодействие 2,2,4,6,6-пентаметил-1,2,5,6-тетрагидропиримидина **11**, который легко образуется в реакции ацетона с аммиаком, с различными кетонами, в том числе с циклическими. Для этой реакции был перебран ряд катализаторов, включая метиламмоний хлорид, уксусную кислоту, *para*-толуолсульфокислоту, однако наилучшие результаты были получены с безводным порошкообразным хлоридом аммония. В качестве побочной примеси реакции всегда наблюдалось образование тетраметилпиперидона **12**, продукта взаимодействия ацетонина с ацетоном. Соотношение кетонов **12-14** определяли методом газовой хромато-масс-спектрометрии (GS-MS) (Таблица 1). Суммарный выход спироциклов **13** и **14** для циклогексанона составил 60%, для кетонов **15, 16, 17** образование диспироцикла **14** не наблюдалось, а выход продукта **13** составил 65, 42 и 45%, соответственно [59].

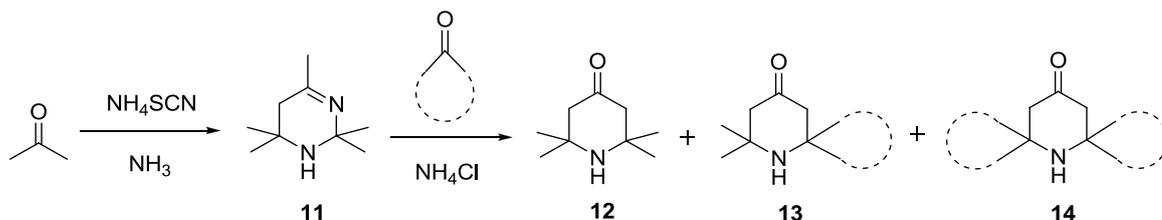


Схема 2

Таблица 1. Соотношение продуктов в реакционной смеси после проведения реакции с ацетонином, определенное методом GS-MS.

Кетон	12 , %	13 , %	14 , %
	4	37	59
	18	82	0
	28	72	0
	34	66	0

Предполагаемый механизм реакции образования продукта **13**, представлен ниже на схеме 3. Первоначальная нуклеофильная атака таутомерной формы ацетонина **18** на протонированное карбонильное соединение приводит к интермедиату пиримидинового ряда **19**, который претерпевает разрыв C-N связи в гетероцикле, превращаясь в ациклическое соединение **20**. Дальнейшая внутримолекулярная циклизация последнего приводит к пиперидину **22**, гидролиз которого даёт конечный продукт реакции – спироциклический амин **13**.

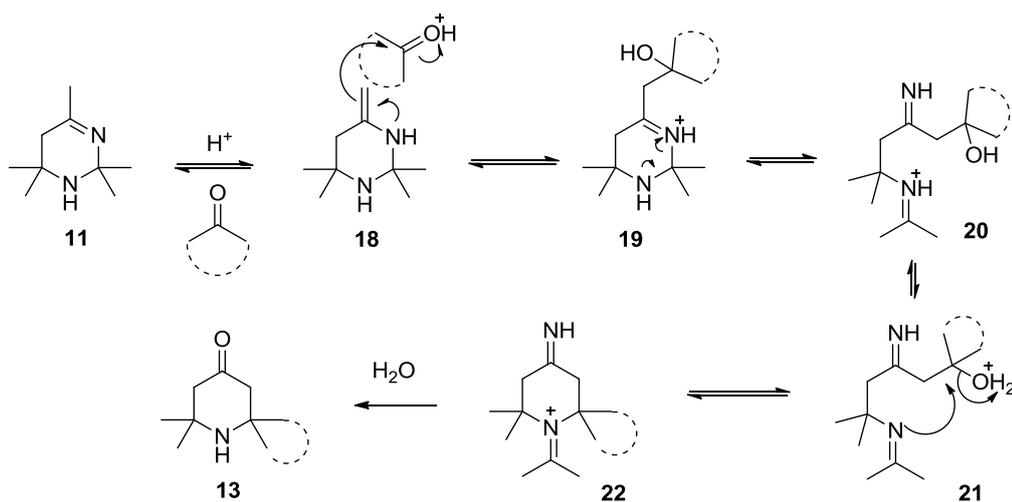


Схема 3

Боббит (*Bobbitt*) и соавторы работы были заинтересованы в получении хиральных нитроксидов ряда пиперидина с целью синтеза на их основе соответствующих солей оксоаммония. Взаимодействие ацетонина **11** с дигидрокарвоном **23** в присутствии хлорида аммония должно приводить к образованию оптически активного пиперидона **24**. Полученный в эксперименте продукт **24** представлял собой смесь изомеров представленной структуры, с (*R*)-конфигурацией асимметрического центра в положении 3 карбоцикла для всех выделенных изомеров (как в исходном кетоне), в то время как для положения C-2 в условиях реакции произошла рацемизация. Также в процессе рециклизации сформировался новый асимметрический центр в положении C-1 спироузла. Таким образом, суммарно было выделено 4 диастереомера в соотношении 49:26:14:11, пространственное строение всех стереоизомеров было установлено при помощи ЯМР спектроскопии. Гидрирование смеси изомеров **24** в системе Pt/H₂ привело с высоким выходом к соединениям **25**, которые были окислены *мета*-хлорнадбензойной кислотой до соответствующих радикалов **26**. Восстановительное аминирование кетогруппы в нитроксидах **26** дало амины **27**. Результатом этого превращения явилось образование в молекуле нового хирального центра, конфигурация которого не была установлена авторами. Амины **27** были ацилированы уксусным ангидридом до амидов **28** с высоким выходом [59].

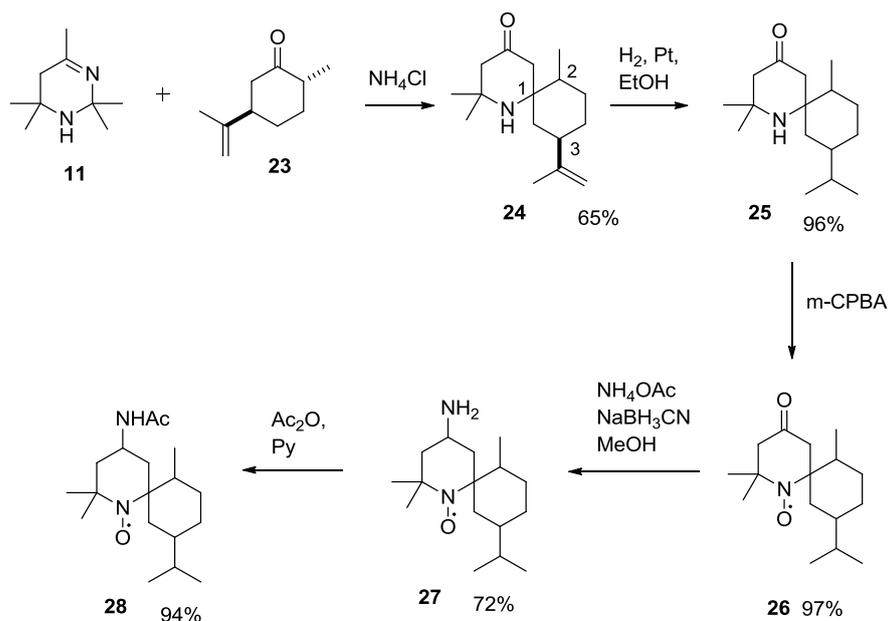


Схема 4

В качестве примера использования вышеописанного подхода можно привести следующую схему получения СНР **32a-c**, **35b-c**, **36** [53-56] с целью дальнейшего их использования в качестве катализаторов в процессах «живой» полимеризации. Стоит отметить, что стадия взаимодействия ацетонина с циклическими кетонами может стать «узким местом» всей схемы синтеза СНР. Так, моноспироамины **30a-c** были получены в реакции **11** с циклопентаном, циклогексаном и циклогептаном, соответственно, в присутствии хлорида или бромид аммония с весьма низкими выходами - всего лишь от 6,2 до 14% [53-56]. Авторы отмечают, что реакционная смесь содержит смесь продуктов и желаемые спиросоединения **30a-c** им удалось выделить хроматографически или перегонкой. В случае получения диспироаминов **33b-c**, которые были синтезированы в тех же условиях что и моноспироамины **30b-c**, выходы также оказались далеки от количественных (24% для циклогексанового производного **33b** и лишь 1,9% для циклогептанового производного амина **33c**). Авторы объясняют столь низкий выход последнего соединения большими стерическими трудностями, препятствующими его формированию. Следующая стадия - восстановление кетонов **30a-c** и **33b-c** боргидридом натрия до соответствующих аминоспиртов **31a-c** и **34b-c**, как правило, не вызывает трудностей. Последующее окисление соединений **31a-c** и **34b-c** *мета*-хлорнадбензойной кислотой или перекисью водорода в присутствии Трилона В и Na_2WO_4 привело к целевым нитроксидам **32a-c** и **35b-c**. Для аминокетона **33b** подобная реакция окисления в НР **36** проходит с выходом всего лишь 29%. Столь большое соотношение выходов (~3/1) на стадии окисления аминоспирта **34b** (94%) и аминокетона **33b** (29%), связано с разницей в

растворимостях субстратов **33b** и **34b** в этаноле, в котором проводилось превращение в радикалы.

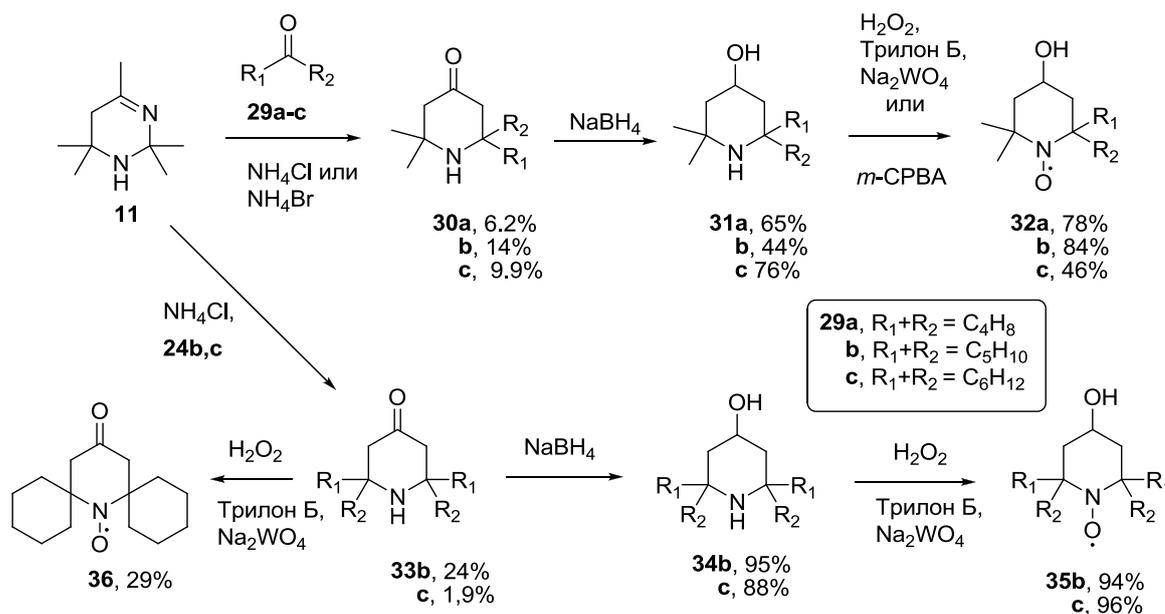


Схема 5

Спиновые метки **38** и **39** были получены взаимодействием ацетонина **11** с 4-гидроксициклогексаноном в присутствии NH_4Cl , в среде этанола. Выход целевого амина **37** составил 19%, а при дальнейшем окислении соединения **37** *мета*-хлорнадбензойной кислотой соответствующий радикал **38** был выделен с 54% выходом. Восстановление кетогруппы нитроксида **38** боргидридом натрия прошло без затрагивания радикального центра и привело количественно к нитроксидам **39** с тремя гидроксигруппами [42].

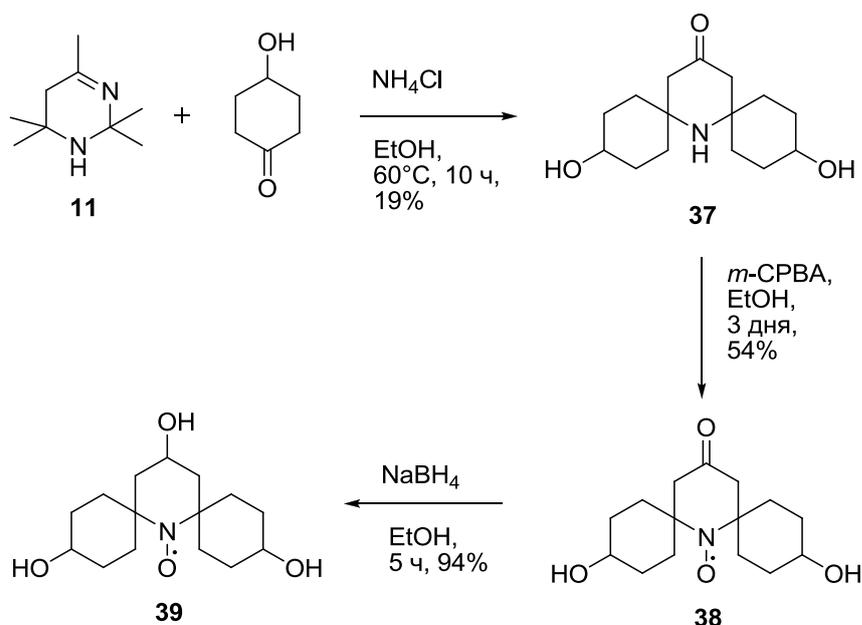


Схема 6

В работе [69] был предложен другой многостадийный метод получения нитроксида **36** и **44**. В результате альдольно-кетоновой конденсации окиси мезитила **39**

с циклогексаноном с высоким выходом были получены изомерные кетоны **42** и **43**, взаимодействие смеси последних с аммиаком привело к амину **30b**. Окисление амина **30b** *m*-CPBA позволило получить целевой нитроксид **44** с выходом 84%.

Продукты альдольно-кетоновой конденсации ацетона и циклогексанона - кетоны **46** и **47**, также были введены в подобную конденсацию с циклогексаноном, в результате которой была получена смесь уже трёх кетонов **50**, **51** и **52**. Обработка данной смеси аммиаком привела практически количественно к амину **33b**, который был превращён в целевой нитроксид **36** действием мета-хлорнадбензойной кислоты с выходом 62%.

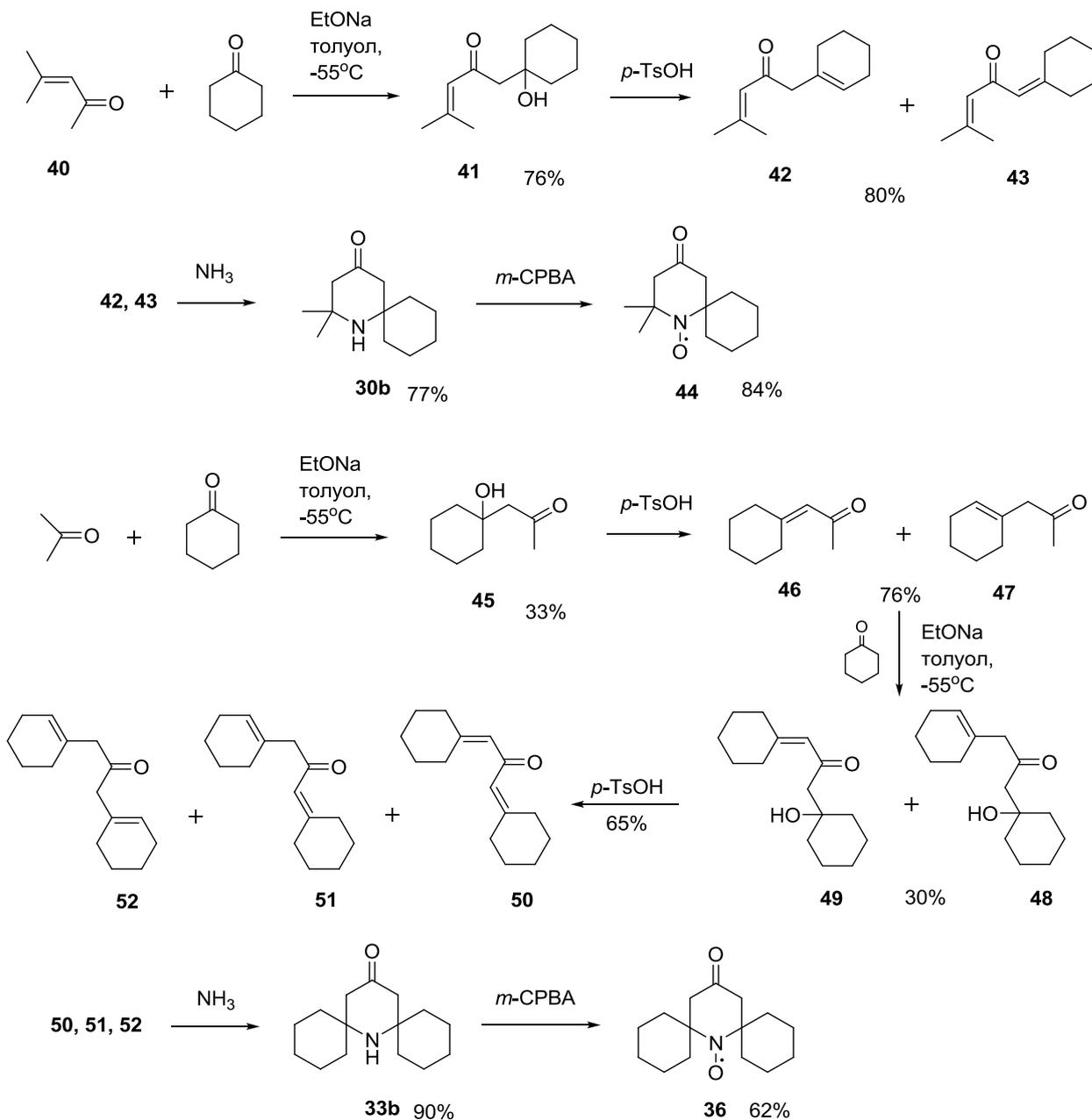


Схема 7

Совсем недавно (2010 г.) Ямадой (*Yamada*) с сотр. был предложен альтернативный подход к синтезу СНР пиперидинового ряда [70]. Было предположено, что карбонильная группа в 1,2,2,6,6-пентаметилпиперидин-4-оне **53** легко енолизуется, что существенным

образом облегчает дальнейшую рециклизацию аддукта соединения **53** с карбонильными соединениями. Так, взаимодействием кетона **53** с циклическими кетонами **54a-f** в присутствии NH_4Cl были получены спироциклические амины **55a-f** с выходами - 30%. Их окисление перекисью водорода в спирте в присутствии Na_2WO_4 привело к соответствующим СНР **56a-c, e-f**. В случае соединения **55f** снятием диоксолановой защиты в кислой среде и дальнейшим окислением промежуточного амина **57** был получен с высоким выходом НР **58**, содержащий в составе 3 кетогруппы [35, 70].

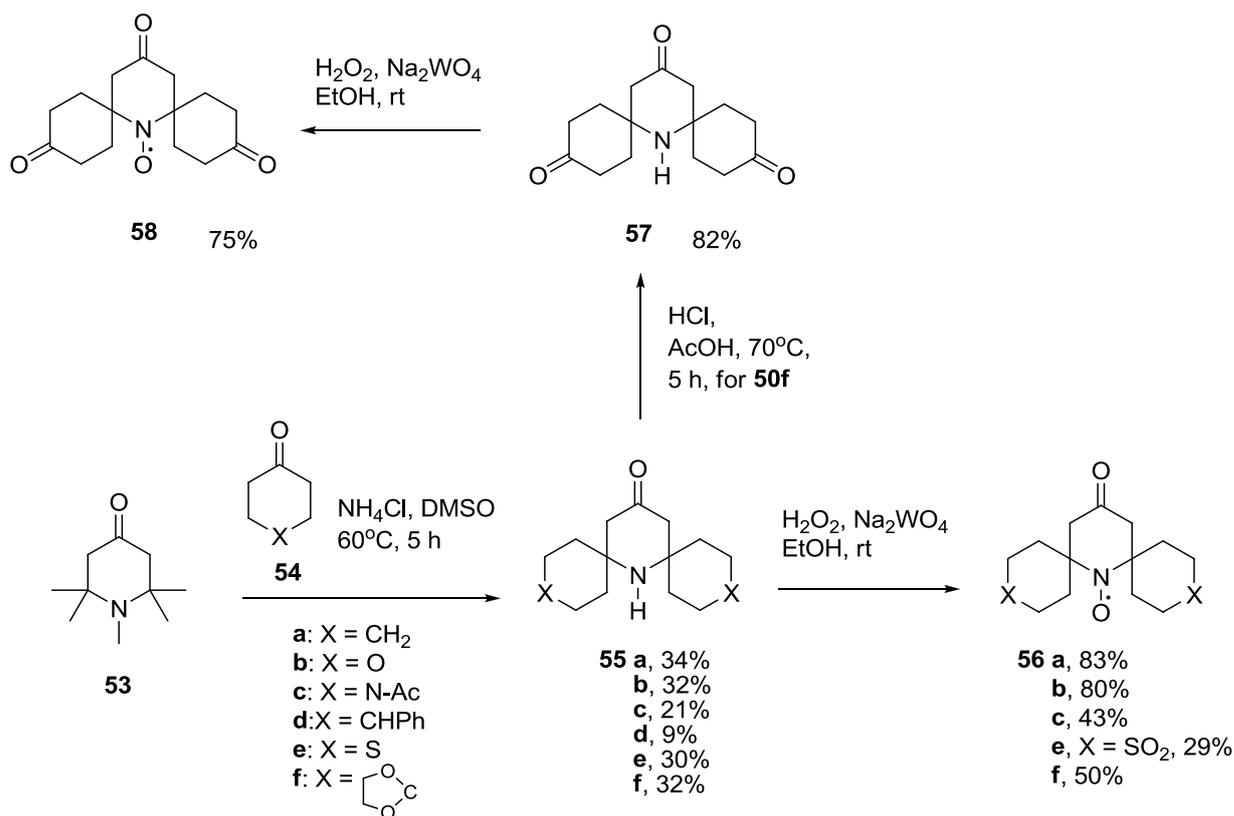


Схема 8

Спин меченые нитроксиды **59a-c** были получены описанным выше способом, с использованием в качестве катализатора на стадии образования аминов $^{15}\text{NH}_4\text{Cl}$ (рис. 4). Этот результат, в частности, доказывает, что хлорид аммония в данном процессе выступает в качестве источника азота на стадиях рециклизации и образования амина. Поскольку соединение **53** более сильное основание, чем NH_4Cl , их взаимодействие приводит к образованию аммиака.

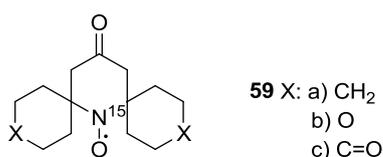


Рис 4.

На основании полученного результата был предложен механизм образования бис(спироциклического) амина **33b**. Иницирующей весь процесс стадией является

альдольная конденсация кетона **53** с циклогексаноном с образованием стерически напряжённого аддукта **60**, дальнейшее расщепление C-C связи в котором по механизму фрагментации Гроба (*Grob type Fragmentation*), приводит к α,β -ненасыщенному карбонильному соединению **61**. Взаимодействие последнего с аммиаком приводит к аминокетону **62**, альдольная конденсация которого с циклогексаноном даёт соединение **63**. В результате последующего элиминирования в аддукте **63** и замыкания цикла аминокетона **64** образуется амин **33b** [70].

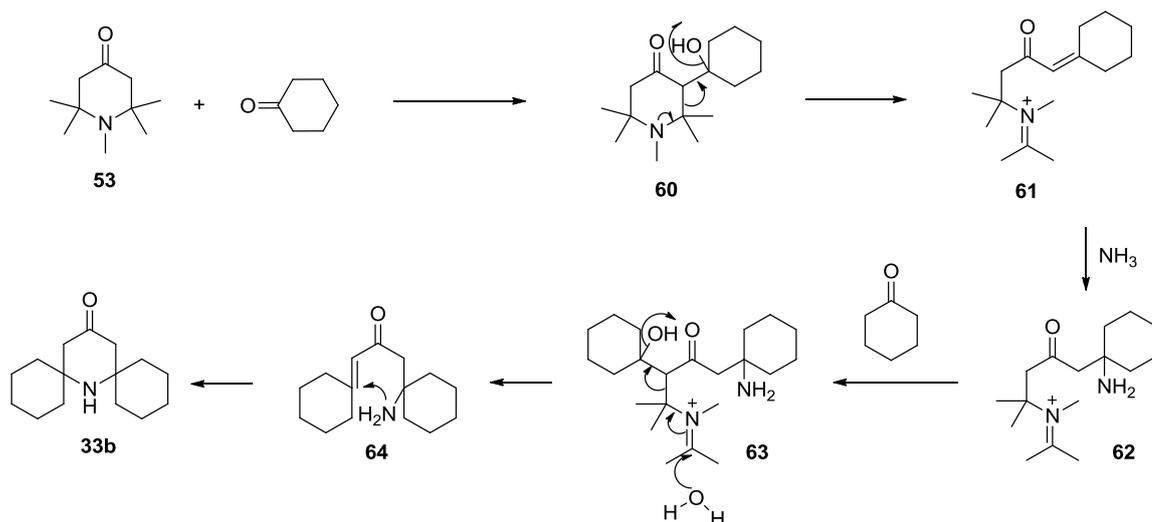


Схема 9

В дальнейших работах Ямада и др. также была показана возможность получения по этой схеме аминов **65a-c** [35, 71], имеющих только один спироузел, хотя и с низкими выходами. Окисление аминов **65a-b** перекисью водорода привело к соответствующим нитроксильным радикалам **66a-b** [71].

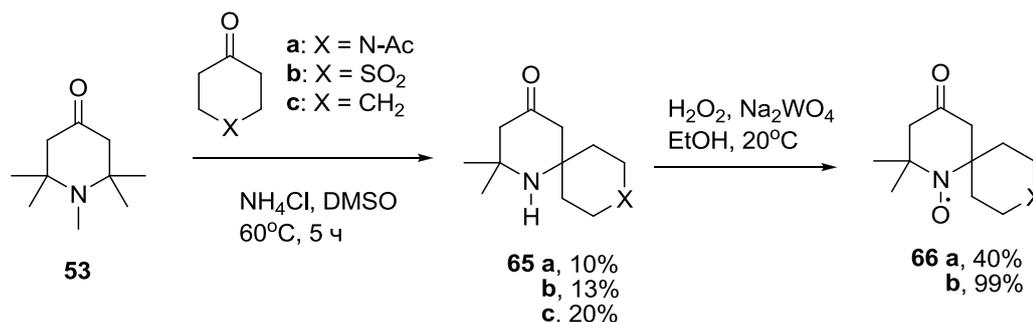


Схема 10

Спиновые метки - 7-аза-диспиро[5.1.5.3]гексадекан-7-оксил-15-амино-15-карбоновая кислота **69** и её *N*-(9-флуоренилметоксикарбонильное) производное **70** были получены на основе упомянутого выше СНР **36**. Так, взаимодействие нитроксида **36** с карбонатом аммония в присутствии цианистого натрия привело к гидантоиновому производному **67** с высоким выходом. Гидролиз соединения **67** в жёстких условиях, подобно тому, как это было сделано раньше для соответствующего тетраметильного

аналога **71** [72], привёл к аминокислоте **69** с выходом ~ 50%. Однако полученную таким образом кислоту не удалось очистить на 100% от парамагнитных примесей, а также от интермедиата, образующегося при гидролизе. Было предположено, что увеличение стерических трудностей, создаваемых циклогексановыми кольцами, в сравнении с метильными группами, осложняет полную конверсию интермедиата гидантоиновой кислоты до α -аминокислоты **69**. В связи с вышеупомянутыми трудностями, соединение **67** получали в две стадии: сначала было синтезировано ди-*tert*-бутил-дикарбонатное производное **68**, а затем проведён его гидролиз его в относительно мягких условиях. Полученную в результате аминокислоту **69** защитили по амино группе взаимодействием с 9-флуоренилметил-*N*-сукцинимидилкарбонатом, что дало целевое соединение **70**, не содержащее парамагнитных примесей, с выходом 56% [38].

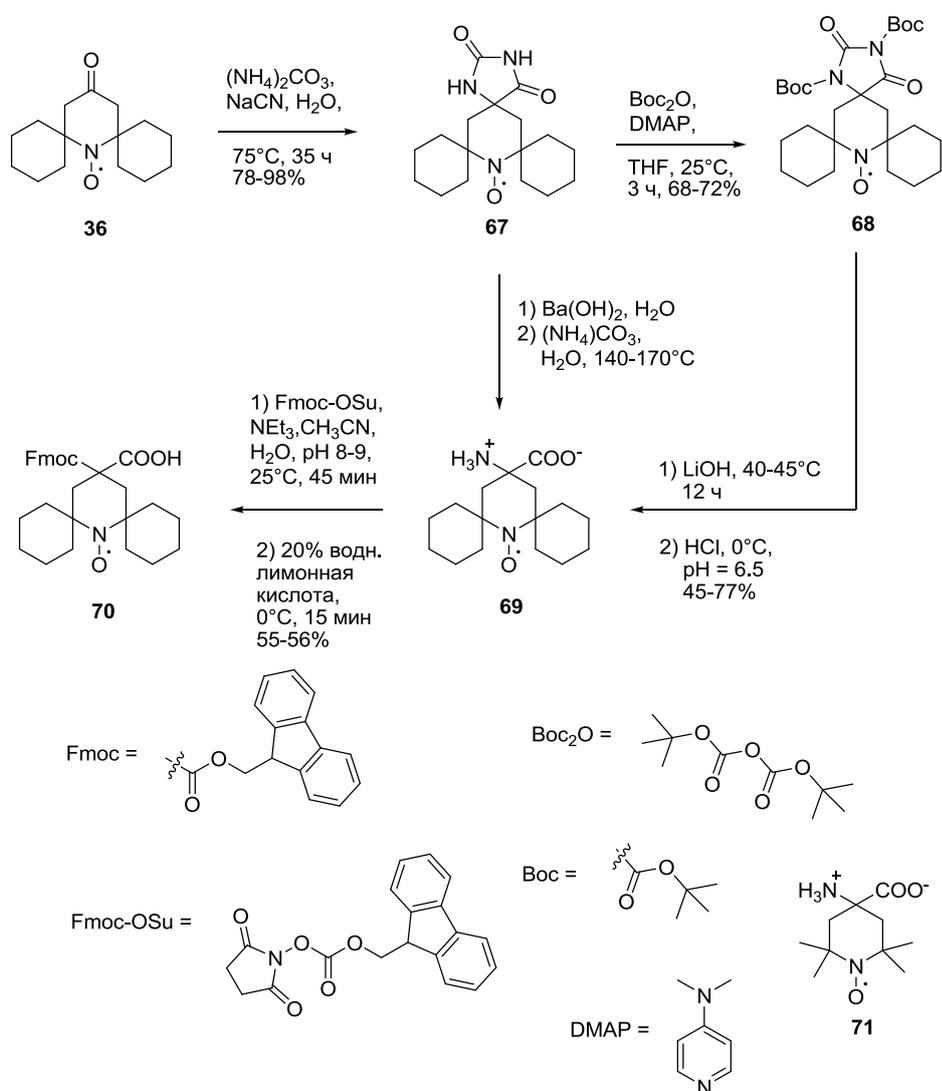


Схема 11

Современное применение метода динамической поляризации ядер (ДПЯ) позволяет повышать интенсивность сигналов в ЯМР спектрах жидкостей и твёрдых веществ на несколько порядков по величине. Принцип механизма ДПЯ основан на переносе большой

поляризации Больцмана с парамагнитных соединений на ядра исследуемых диамагнитных веществ под действием микроволнового излучения образца на частоте электронного парамагнитного резонанса (ЭПР). Было показано, что максимальный эффект усиления интенсивности сигналов ЯМР в экспериментах ДПЯ достигается в случае использования бирадикалов, в которых жёстко закреплённые нитроксильные фрагменты находятся в ортогональном расположении по отношению друг к другу. Такое требование выполняется, например, в случае спиросочленённых нитроксильных бирадикалов ряда ТЕМРО, в которых количество циклов, связывающих парамагнитные остовы является чётным числом [32].

Недавно была опубликована серия работ, посвящённых синтезу подобных спиросоциклических радикалов для использования в качестве агентов ДПЯ. Ниже представлен синтез нескольких таких бирадикалов.

Взаимодействием 2,2,6,6-тетраметил-4-пиперидона **12** или упоминаемых выше замещённых пиперидин 4-онов **33b**, **55b,d**, **65a,c** с пентаэритритом в присутствии *para*-толуолсульфокислоты были получены диамины **72**, **73**, **74b,d**, **75a,c**, окисление которых перекисью водорода в присутствии Na_2WO_4 привело к бирадикалам **75** [32], **77** [48], **78b,d**, **79a,c** [35] с выходами 35-83%.

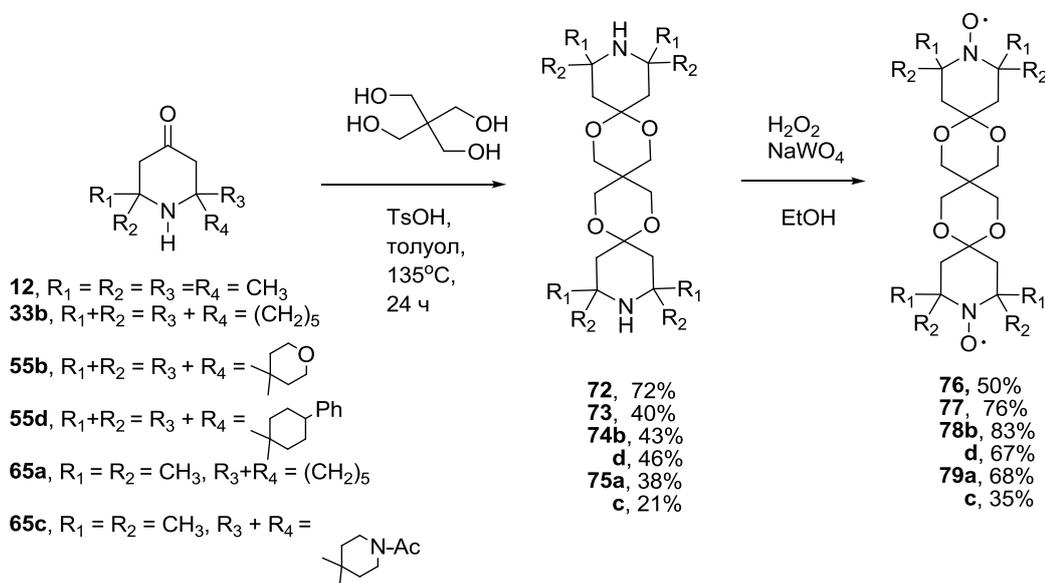


Схема 12

С целью осуществления перекрёстной (кросс) конденсации и получения несимметричного нитроксида была проведена реакция между 2,6-спиросоциклогексилзамещённым пиперидин-4-оном **33b**, 2,2,6,6-тетраметил-4-пиперидоном **12** и пентаэритритом, катализируемая *p*-TsOH, с последующим окислением полученной смеси аминов перекисью водорода в присутствии Na_2WO_4 . Наряду с продуктом кросс-конденсации – радикалом **80**, были выделены димерные соединения **76**,

77, которые были разделены методом колоночной хроматографии. При этом конечный выход целевого нитроксида **80** составил всего 10% [35].

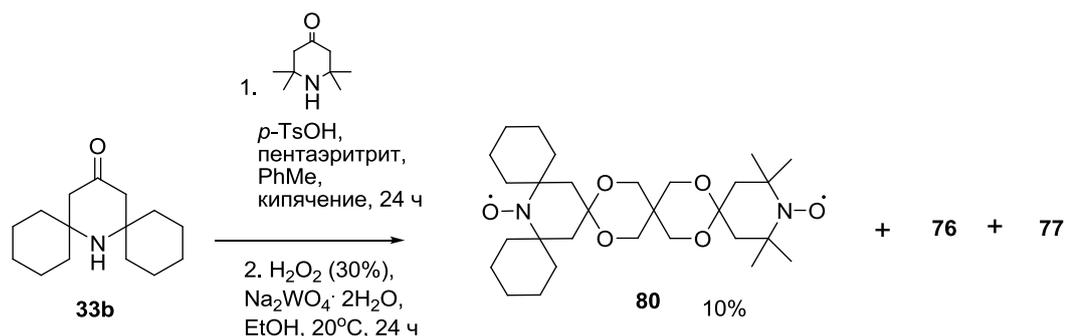


Схема 13

Серия серосодержащих СНР **84**, **86**, **87**, **91**, **92** была синтезирована при поиске водорастворимого бирадикала, подходящего для проведения экспериментов ДПЯ в воде [49, 51].

Так, кипячением в концентрированной соляной кислоте тетраацетилпентаэритритиола **81** с 2,2,6,6-тетраметил-4-пиперидоном **12** была получена с высоким выходом солянокислая соль **82**. Её окисление тетраоксидом рутения, генерированным *in situ* из RuCl₃ и *орто*-йодной кислоты привело к тетрасульфону диамина **83**, трансформированному только по атомам серы. Окисление последнего *мета*-хлорнадбензойной кислотой дало биснитроксид **84** с выходом 70%. СНР **84** не обладал достаточной растворимостью в воде, но хорошо растворялся в системе ДМСО: вода = 60: 40.

Бирадикалы **91** и **92**, содержащие сульфидные и сульфоксидные группировки, соответственно, были получены с целью расширения ряда серосодержащих спироциклических биснитроксидами с улучшенными характеристиками. Так, взаимодействие защищённого гидроксиламинокетона **88** с пентаэритриттетратиолом **89** в присутствии BF₃·Et₂O привело к соединению **90** с выходом 75%. Снятие защиты с бис(дитиана) **90** фтороводородной кислотой дало биснитроксид **92**. Напротив, первоначальное окисление соединения **90** 2,2 экв. *мета*-хлорнадбензойной кислоты с последующим снятием силильной защиты позволило получить биснитроксид **91**, содержащий две сульфоксидные группы. Тем не менее, радикалы **91** и **92** также оказались недостаточно хорошо растворимыми в воде.

Взаимодействием полученного по литературной методике амина **74b** [69] с тетраацетилпентаэритритиолом **81** в соляной кислоте был синтезирован диамин **85** с выходом 70%. Дальнейшее его исчерпывающее окисление до тетрасульфата **87** было осуществлено с использованием пероксомоносульфата калия. Первоначально, при низких значениях pH происходило окисление только по атомам серы, при увеличении pH до 8-9 и окислении смеси диметилдиоксираном, генерированным из ацетона, добавленного в

реакционную среду, вторичные аминогруппы были превращены в нитроксильные. К разочарованию исследователей, бирадикал **87** также оказался не растворим в смеси глицерин – вода.

Наконец, окислением амина **85** избытком мета-хлорнадбензойной кислоты была получена смесь серасодержащих биснитроксидов **86**, которая оказалась достаточно хорошо растворимой в системе глицерин-вода = 60:40.

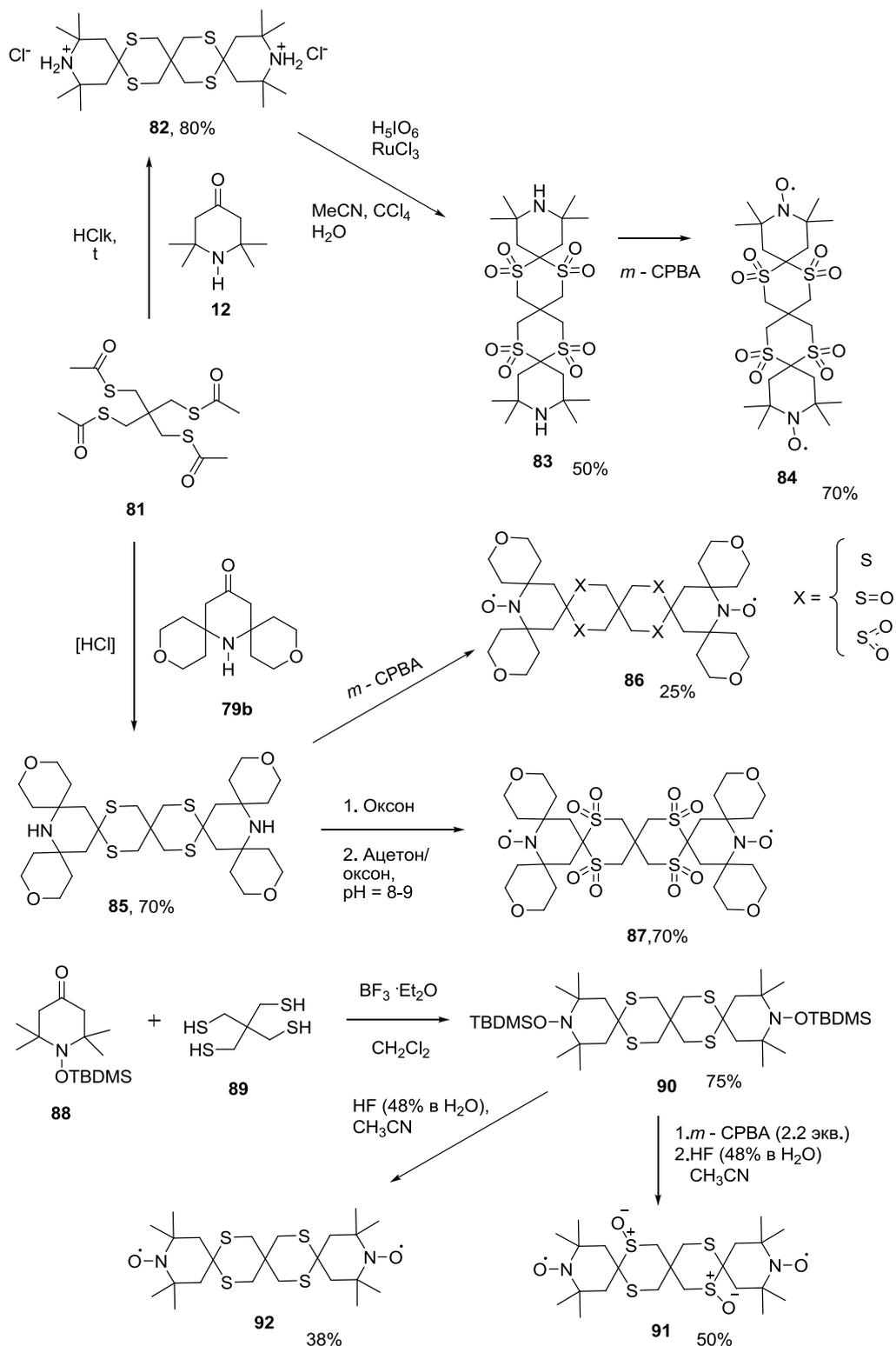


Схема 14

1.2 Нитроксильные радикалы ряда 1,2,3,4-тетрагидрохинолина и 9,9'(10*H*, 10'*H*)-спиробиакридина

В литературе описано несколько примеров синтеза стабильных СНР ряда 1,2,3,4-тетрагидрохинолина. Их получение включает в себя две стадии: реакция *Дильса–Альдера* между основанием *Шиффа* и 2-метил-4,5-дигидрофураном в присутствии эфирата трёхфтористого бора как катализатора [73] и окисление полученного амина перекисью водорода в нитроксильный радикал. Так, взаимодействием иминов **95** и **96** с 2-метил-4,5-дигидрофураном были получены соответствующие амины **97** и **98** с выходами 45% и 20%, соответственно. Окисление аддуктов **97** и **98** в системе $\text{H}_2\text{O}_2/\text{Na}_2\text{WO}_4$ привело к радикалам **99** и **100** [74]. Аналогичным способом из циклогексилиденовых производных β -нафтиламина **101** и α -нафтиламина **105** были получены нитроксиды **104** и **108**, производные бензохинолина [75].

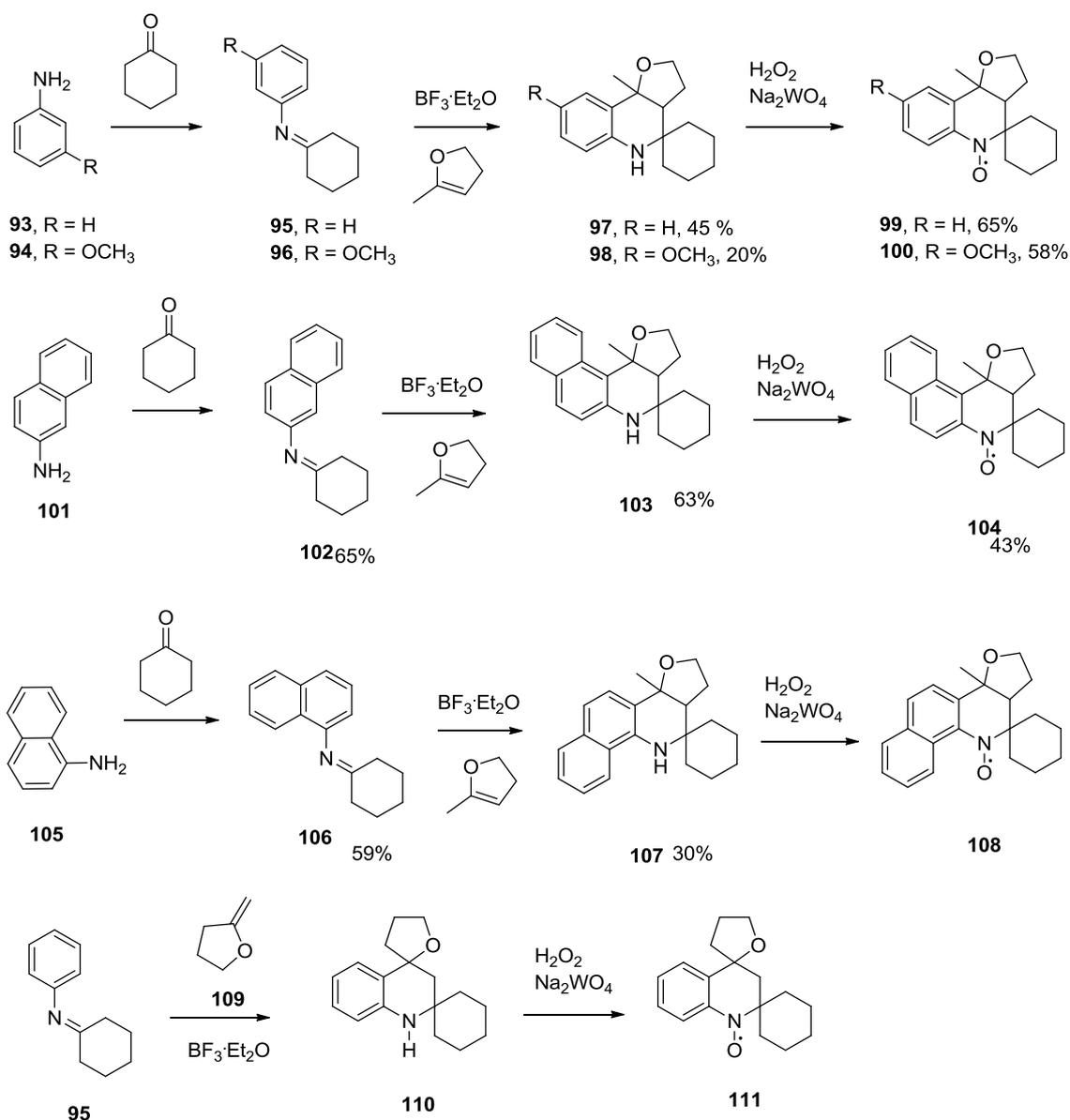


Схема 15

В более поздней работе [72] было проведено рентгеноструктурное исследование продукта взаимодействия незамещённого имида **95** с дигидросильваном и было показано, что в реакции образуется соединение **110**, а не **97**, как постулировалось ранее [73]. Аддукт **110**, по-видимому, является продуктом реакции с имида **95** с изомерной формой дигидросильвана - 2-метилтетрагидрофурана **109**, хотя равновесие между **109** и дигидросильваном сдвинуто в сторону последнего. Таким образом, в случае незамещённого имида **95** реакция протекает необычным путём, что, по предположению авторов работы, можно объяснить стерическими факторами при образовании переходного состояния. По данным рентгеноструктурного анализа стабильный нитроксильный радикал, полученный окислением амина **110**, имеет строение диспироцикла **111**, а не соединения **99**, как утверждалось ранее.

Радикалам с ортогональным расположением SOMO (single occupied molecular orbitals) орбиталей, уделяется большое внимание в химии органических магнитных материалов, т.к. они обладают основным триплетным состоянием и в них возможна реализация внутримолекулярного ферромагнитного взаимодействия.

В частности, спироциклический бирадикал **119** ряда 9,9'-(10*H*, 10'*H*)-спиробиакридина с триплетным основным состоянием был получен для изучения его магнитных свойств.

Диамгнитный предшественник 9,9'-(10*H*,10'*H*)-спиробиакридин **117** был синтезирован в три стадии из дифениламина и акридона **113**. В начале NH-группа дифениламина была защищена *трет*-бутоксикарбонильной группой (BOC). Наличие BOC-защиты в амине **114** способствует его направленному *орто*-литоированию **114** до интермедиата **115**. Вторая стадия включает в себя постановку защитной 2-метоксиэтоксиметильной группы (MEM) на NH-группу в акридоне **112** путём последовательной обработки последнего сначала гидридом натрия в ДМФА, а затем добавлением MEMCl, с образованием соединения **113**. Заключительная стадия синтеза представляет собой одnoreакторную (*one-pot*) процедуру, включающую в себя следующие стадии: присоединение кетона **113** к *орто*-литоированному соединению **115**, кислотнокатализируемую внутримолекулярную реакцию *Фриделя-Крафтса* и кислотнокатализируемое снятие защитных группировок (BOC и MEM) с получением целевого диамина **117** с выходом 52% [77]. Окисление последнего *мета*-хлорнадбензойной кислотой привело к образованию смеси монорадикала **118** (35%) и бирадикала **119** (5%), которые были выделены в индивидуальном состоянии хроматографией на силикагеле. Структура обоих радикалов была подтверждена методом РСА (Рис. 5). Изучение магнитных свойств образца **119** в поликристаллическом образце показало, что для этого

соединения преобладают антиферромагнитные взаимодействия, которые можно объяснить взаимным влиянием близко расположенных нитроксильных групп соседних молекул. Тем не менее, ЭПР-спектр разбавленного раствора соединения **119** и расчёт DFT в газовой фазе указывают на то, что основное состояние молекулы бирадикала - триплет [61].

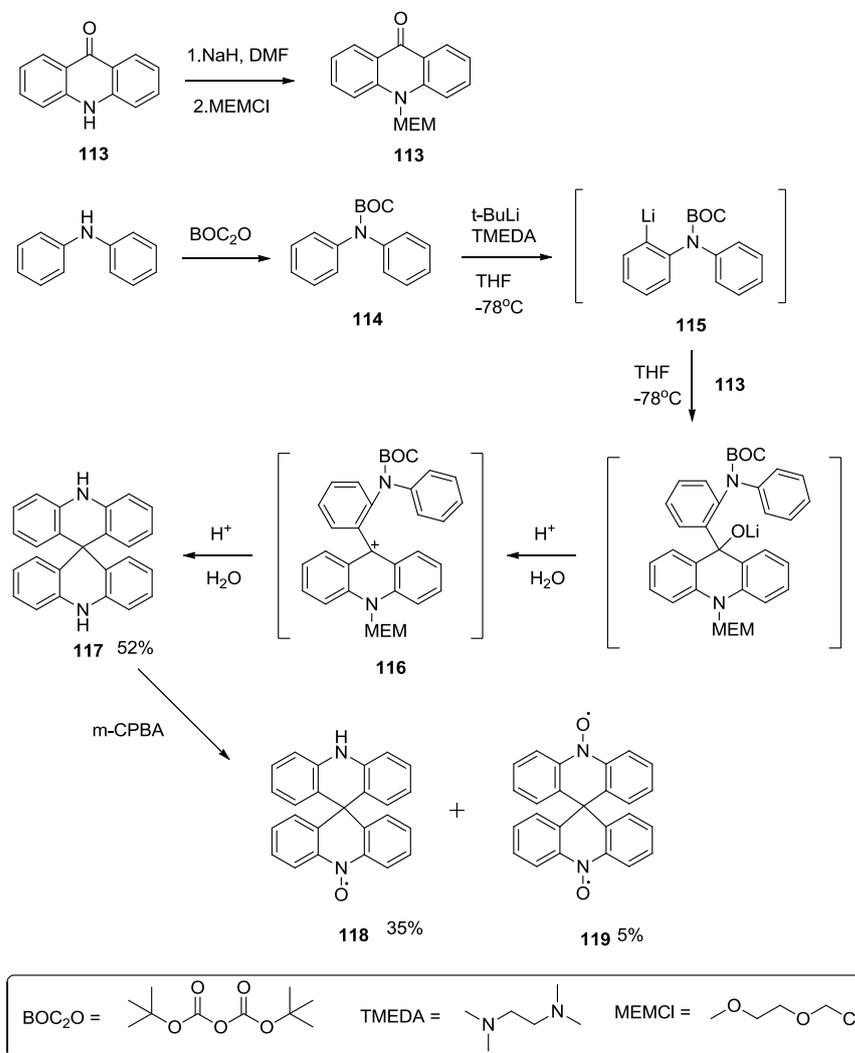


Схема 16

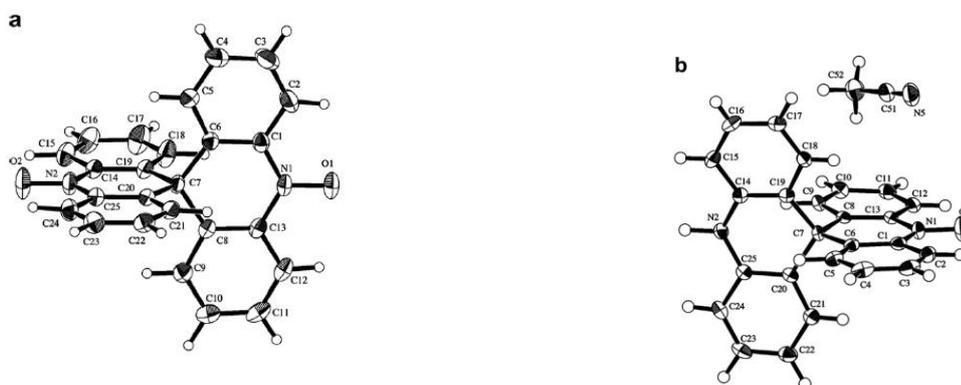


Рис. 5. Кристаллическая структура а) бирадикала **119**, б) монорадикала **118**.

1.3 Пиперазиновые и морфолиновые нитроксида

Стерически затруднённые СНР пиперазинового ряда **124**, **125**, **127** и **129** [78] были получены для изучения влияния эффекта заместителей на величину константы сверхтонкого взаимодействия A_N в ЭПР спектрах стабильных радикалов.

Сначала нагреванием аминонитрила циклогексанона **120** был синтезирован бис(1-цианоциклогексил)амин **121**, дальнейшие кислотнo-катализируемые стадии гидролиза и циклизации, привели к стартовому в синтезе СНР соединению – циклическому имиду **122**. Карбоксилирование дикетопиперазина **122** и последующее окисление *meta*-хлорнадбензойной кислотой дало нитроксид **124** с выходом 63%. Мягкий гидролиз и декарбоксилирование защищенного нитроксида **124** позволили выделить NH-содержащий радикал **125**.

Бензилирование амина **122** и последующее окисление интермедиата *m*-хлорнадбензойной кислотой дает нитроксид **127** с выходом 61%. Восстановлением карбонильных групп в **127** алюмогидридом лития было получено гидроксиламинопроизводное **128**, легко окисляющееся кислородом воздуха в радикал **129**.

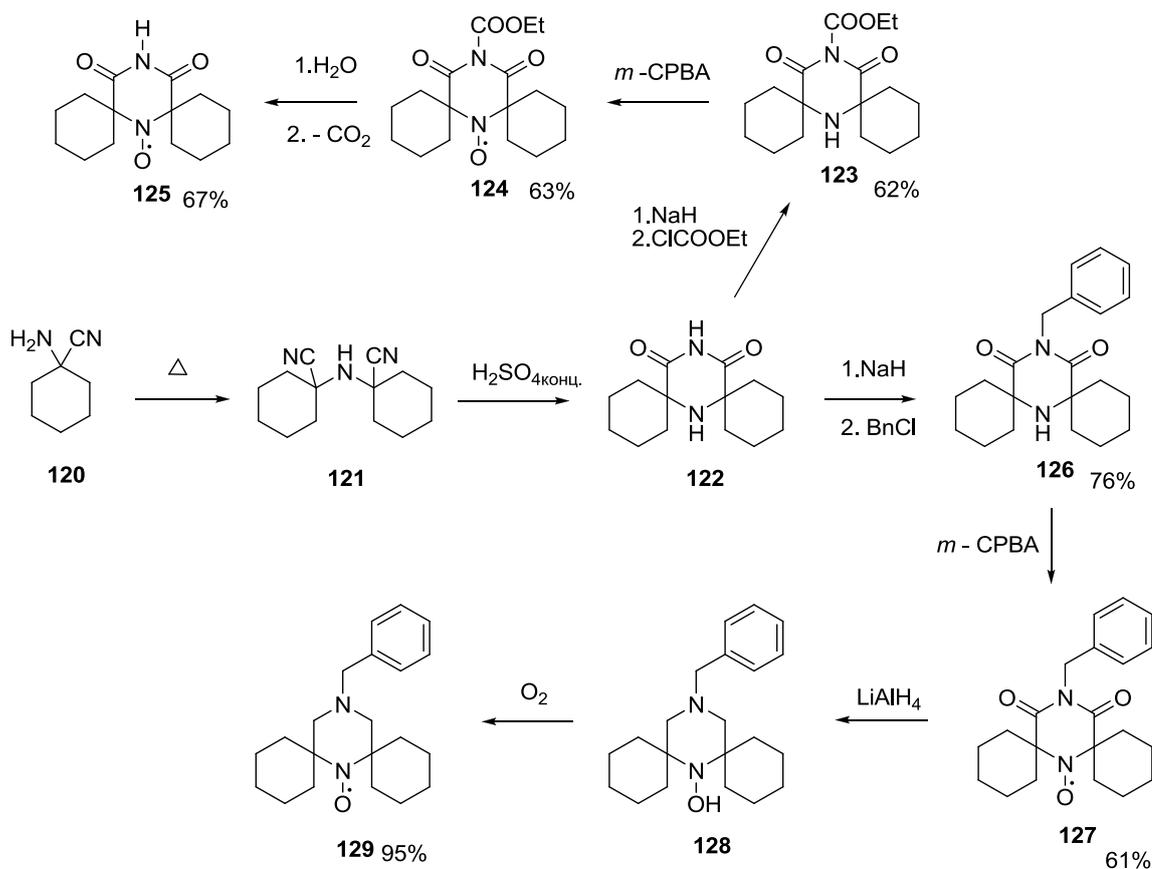


Схема 17

В работах Лаи (*Lai*) [79-82] был предложен подход к синтезу нитроксида морфолинового и пиперазинового рядов. Ключевой стадией в нём является реакция

Барджеллини [83], заключающаяся во взаимодействии 1,2-аминоспиртов или 1,2-диаминов с кетонами в хлороформе в присутствии сильного основания, с образованием пространственно затруднённого морфолинона или пиперазинона **130**, который затем может быть окислен в соответствующий нитроксильный радикал **131** *мета*-хлорнадбензойной кислотой.

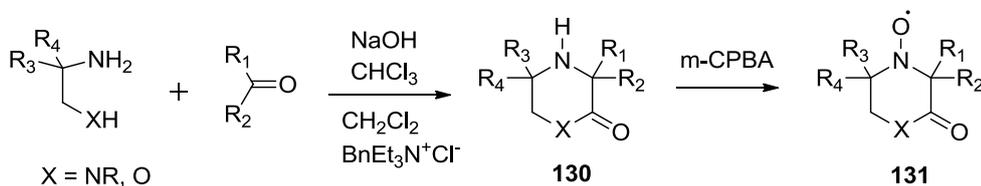


Схема 18

Ниже представлен предполагаемый механизм реакции *Барджеллини*. В присутствии сильного основания происходит депротонирование хлороформа до аниона CCl₃⁻, который нуклеофильно атакует карбонильный углерод кетона, образуя дихлорэпоксид **132**. Стерически затруднённая C-N связь формируется через региоселективное раскрытие **132** нуклеофилом - аминоспиртом или диамином. Затем происходит циклизация с образованием лактона или лактама **133**, соответственно.

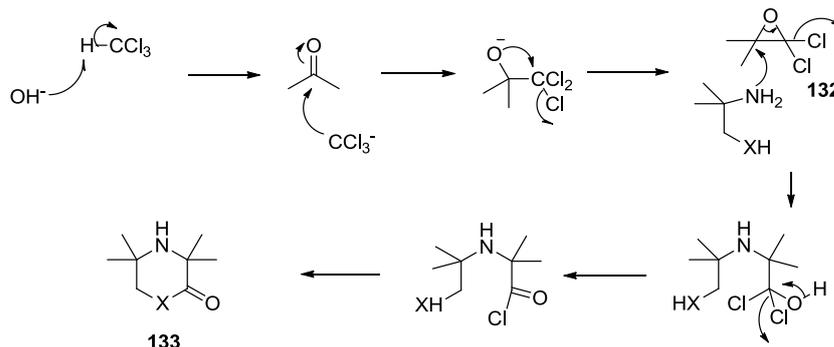


Схема 19

Приведём примеры использования описанного подхода к синтезу СНР пиперазинового и морфолинового ряда. Так, конденсацией 2-нитропропана, формальдегида и оптически активного (*S*)-1-фенилэтиламина был получен нитроамин **134** с выходом 60%, последующее восстановление которого водородом на никеле *Ренея* количественно образует диамин **135**. Реакция *Барджеллини* диамина **135** с циклогексаноном привела к образованию промежуточного пиперазинона **137** с выходом 87%. В работе Лаи [79] отмечено, что в этой реакции также иногда наблюдается образование второго региоизомера **136**, выходы при этом составляют 67% для **137** и 15% для аддукта **136**. Окисление амина **137** *мета*-хлорнадбензойной кислотой дает оптически активный радикал **138** с количественным выходом [84].

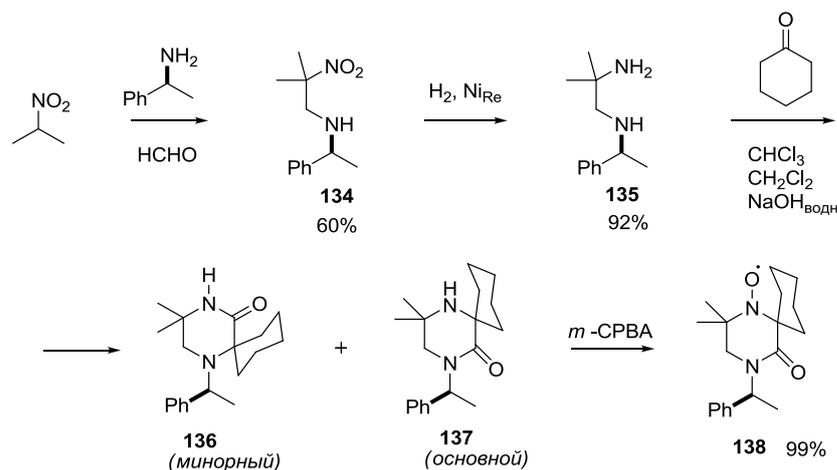


Схема 20

Подобным образом, конденсация 1-нитротетралина **139** с формальдегидом и (*S*)-фенилэтиламином даёт интермедиат **140**, гидрирование которого на никеле *Ренея* приводит к диамину **141**. Реакция *Барджеллини* диамина **141** с ацетоном и окисление пиперазина **142** *m*-CPBA даёт количественно оптически активный нитроксид **143**. Пиперазин **144** был получен в виде диастереомерной смеси в соотношении 1.3:1 восстановлением диамина **142** литийалюмогидридом. Диастереомеры соединения **144** разделяли путём кристаллизации их солей с камфоросерной кислотой. Гидрирование пиперазина **144** на Pd(OH)₂ привело к снятию фенилэтильной группы, а последующее тозилирование дало радикал **145** с выходом 76%. Оптически активный нитроксид **146** был количественно получен окислением тозилпроизводного **145** [84].

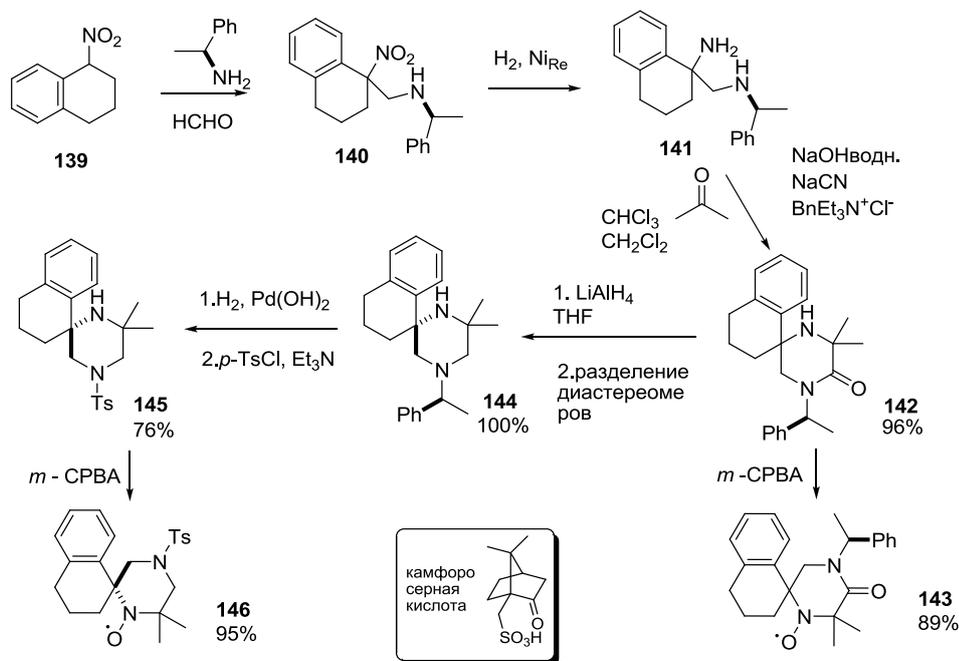
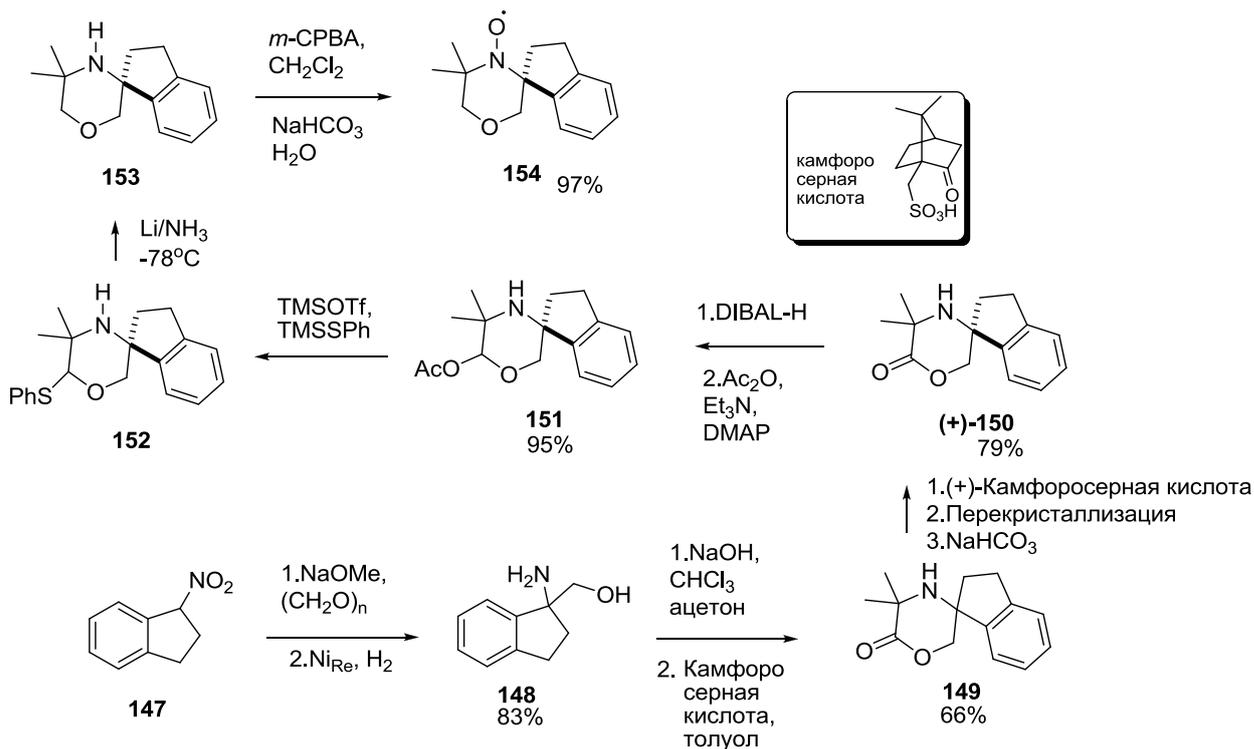


Схема 21

Для синтеза СНР морфолинового ряда, конденсацией 1-нитроиндана **147** с формальдегидом с последующим восстановлением нитрогруппы на никеле *Ренея* был

получен аминоспирт **148**. Трёхкомпонентная реакция соединения **148** с ацетоном в хлороформе в присутствии NaOH позволила выделить лактон **149** с выходом 66%. Разделение энантиомеров морфолинона **150** снова осуществляли кристаллизацией их солей с (+)-камфоросерной кислотой. Диастереомерная смесь **151** была получена восстановлением изомера (+)-**150** DIBAL-H с последующим ацилированием. Амин **151** был переведен в тиоацеталь **152** и восстановлен Li/NH₃ до морфолина **153**. Окисление последнего *мета*-хлорнадбензойной кислотой в присутствии NaHCO₃ позволило наработать оптически активный радикал (+)-**154** с очень высоким выходом [84].



1.4 Нитроксиды пирролинового и пирролидинового ряда (PROXYLs)

Одним из способов получения пирролиновых и пирролидиновых нитроксильных радикалов является синтетический метод, основанный на перегруппировке *Фаворского* 3,5-дибромо-4-оксо-2,2,6,6-тетраметилпиперидина **155** с использованием различных нуклеофилов: OH⁻, OMe⁻, NH₃, аминов. Полученные пирролины **156** могут быть дальше окислены до пирролиновых нитроксидов **157** или восстановлены до пирролидинов **158** и затем трансформированы в соответствующие пирролидиновые нитроксиды **159** окислителями на основе перекиси водорода [85].

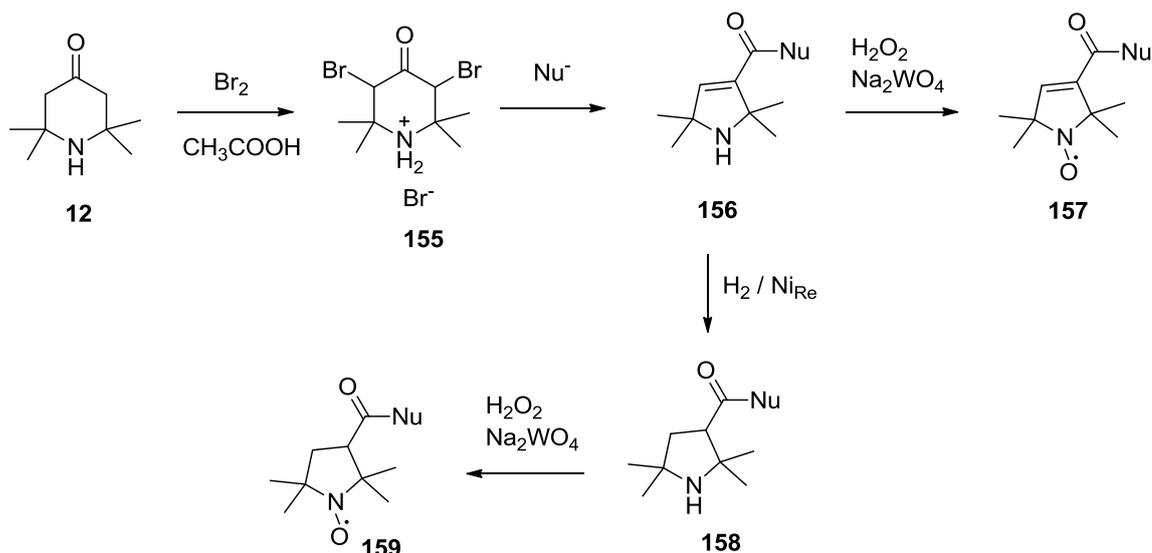


Схема 23

Рассмотрим пример применения такого подхода к синтезу СНР **163** и **164**. Перемешивание амина **33b** с четырьмя эквивалентами брома в течение 24 часов гладко приводит к гидробромиду **161** с 77% выходом.

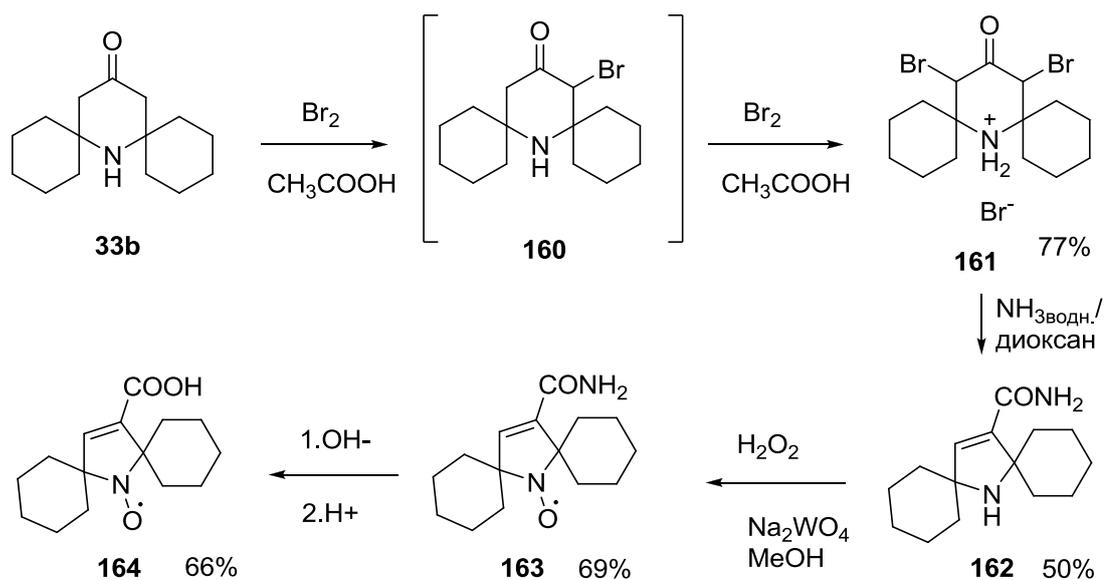


Схема 24

Перегруппировкой *Фаворского* дибромпроизводного **161** в смеси диоксан – водный аммиак был получен амид **162**, окисление которого перекисью водорода в присутствии Na_2WO_4 привело к радикалу **163** с выходом 69%. Из-за низкой растворимости нитроксида **163** в воде гидролиз амидной группы осуществляли в водно-спиртовом растворе KOH с использованием микроволновой активации (165°C), в результате чего была синтезирована с выходом 66% карбоновая кислота **164** - стартовое соединение для получения спиновых меток [29].

Восстановление боргидридом лития амида **163** протекает селективно только по двойной $\text{C}=\text{C}$ связи без затрагивания амидной группы и радикального центра. Щелочной

гидролиз соединения **165** в водно-спиртовой среде привёл к карбоновой кислоте **166** с выходом 75% [29].

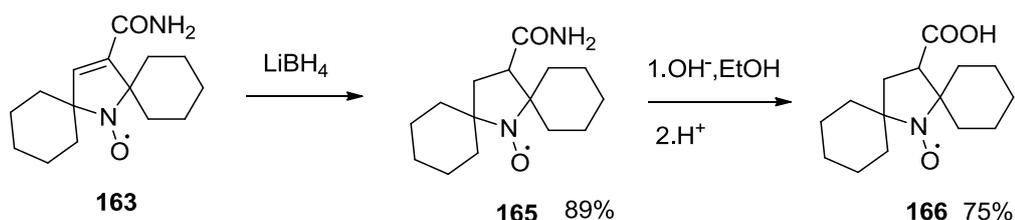


Схема 25

Перегруппировка *Фаворского* монобромпроизводного - 3-бromo-4-оксо-2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-оксида **167** с использованием нуклеофилов OH^- , OEt^- , RNH_2 сразу приводит к пирролидинам типа **158** [85].

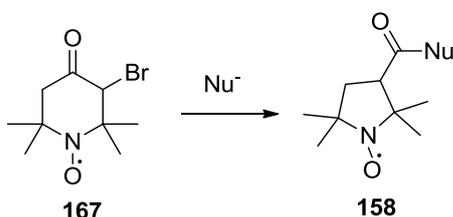


Схема 26

С использованием этой реакции, карбоновая кислота **166** была получена из нитроксида **36** в две стадии: бромированием **36** до галогенпроизводного **168** и последующей перегруппировкой с образованием СНР **166**, с выходами порядка 60% на каждой следующей стадии [63].

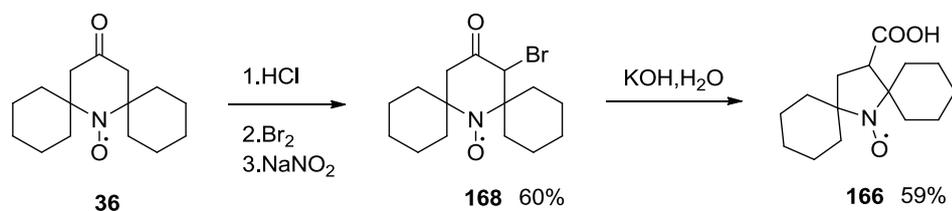


Схема 27

В случае использования в качестве нуклеофила натриевой соли малонового эфира был выделен бициклический интермедиат **169**, содержащий циклопропановый и проксильный фрагменты. Обработка его щёлочью приводит к 3-(ацетил)-2,2,5,5-тетраметилпирролидин-1-оксиду **170** [85].

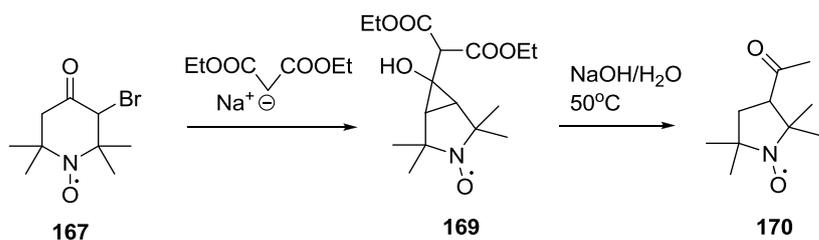


Схема 28

Аналогичным способом из бром кетона **168** был получен спироциклический интермедиат **171** [65].

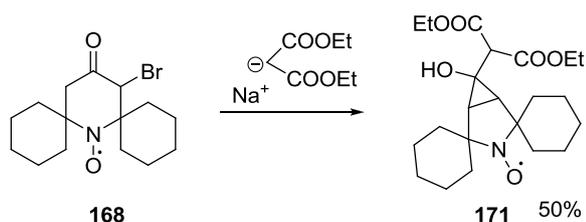


Схема 29

Другой подход к синтезу пирролидиновых нитроксилов был предложен в работе проф. Кины (*Keana*). Ключевой стадией этого метода является присоединение реагента *Гриньяра* к пирролиновому нитрону **172**, в результате которого образуется гидроксилламин **173**. Его окисление приводит к новому нитрону **174**, который опять может вступать в реакцию с реагентом *Гриньяра*, превращаясь в гидроксилламин **175**. Окисление последнего сопровождается образованием нитроксильного радикала **176** пирролидинового ряда [86].

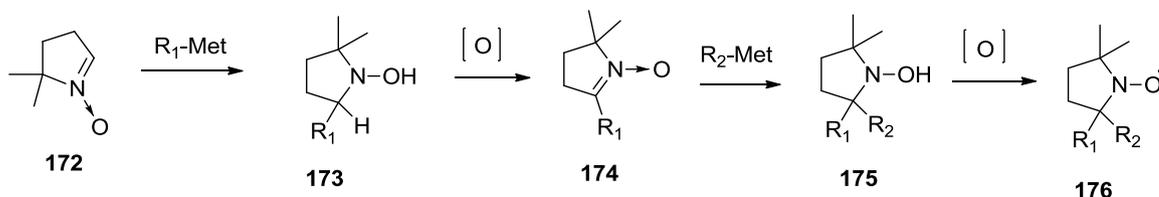


Схема 30

Альтернативно был разработан иной способ синтеза пирролидиновых нитроксилов, в котором определяющей стадией является реакция 1,3-диполярного циклоприсоединения нитронов с алкенами, активированными акцепторной группировкой, с образованием изоксазолидинов. После раскрытия пятичленного гетероцикла полученные стерически затруднённые амины могут быть окислены в нитроксильный радикал. Так, нагревание 2,5,5-триметил-1-пирролин-оксида **177** с метилакрилатом в бензоле привело к образованию изоксазолидина **178** с высокой степенью региоселективности. Раскрытие бицикла по N-O связи в восстановительной системе Zn/AcOH и последующее окисление амина **179** перекисью привели к соответствующему радикалу **180** с выходом $\sim 40\%$ по сумме 3-х стадий [87].



Схема 31

Далее продемонстрировано применение этих двух подходов к синтезу спироциклических нитроксидов.

Так, СНР адамантанового ряда **186**, **190**, **192** и **194** были получены с целью их дальнейшей модификации и использования в качестве спиновых меток. Присоединение по *Михаэлю* метилвинилкетона к 2-нитроадамантану **181** в основных условиях в диэтиловом эфире привело к γ -нитрокетону **182**. Восстановительная циклизация последнего в системе Zn/NH₄Cl сопровождается образованием спироциклического нитрона **183**.

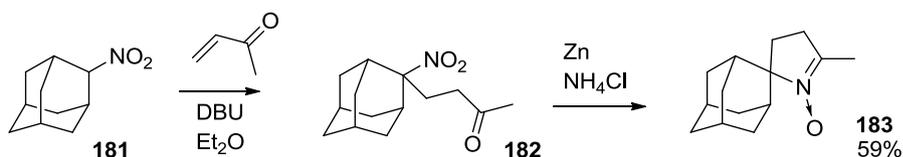


Схема 32

Нуклеофильное присоединение метил- или этилмагнилийбромидов к нитрону **183** привело к гидросиламинам **191** и **193**, которые затем были трансформированы в соответствующие СНР **192** и **194** действием диоксида марганца с выходами 53% и 64%, соответственно. Взаимодействием нитрона **183** с реактивом *Гриньяра* BrMgC≡CCH₂OMgBr, синтезированным из пропаргилового спирта и 2-х эквивалентов этилмагнилийбромида, через образование промежуточного гидросиламинопроизводного **187** был получен проксильный радикал **190**.

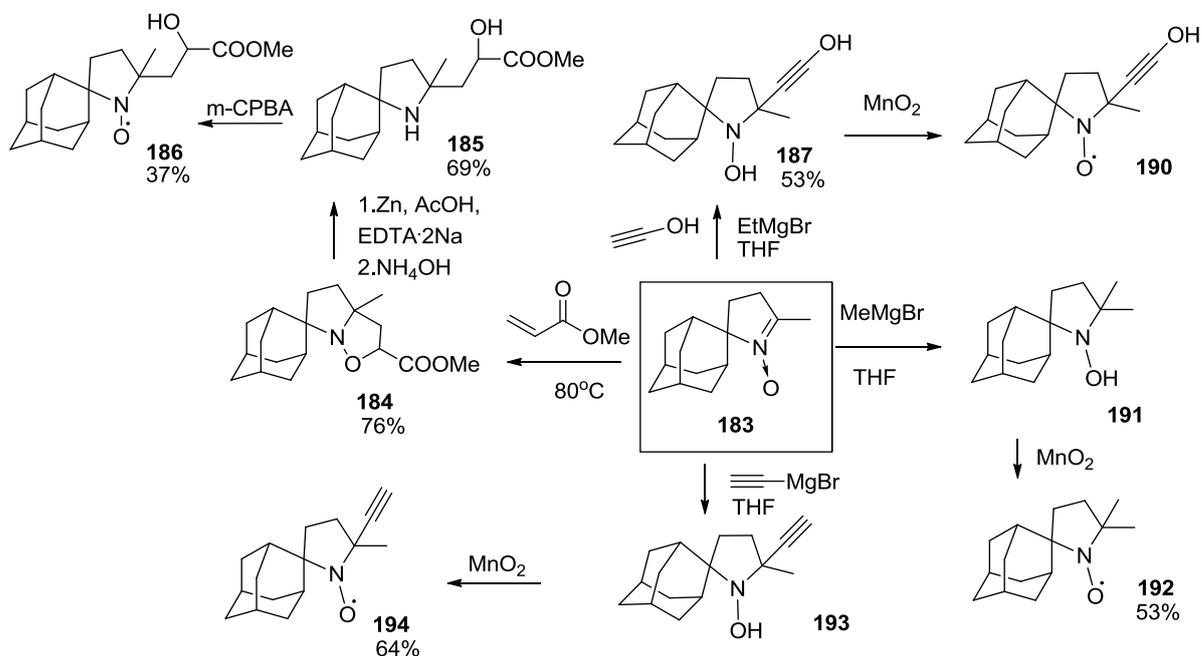


Схема 33

1,3-Диполярное циклоприсоединение нитрона **183** к метилакрилату происходит в избытке реагента при нагревании в отсутствие растворителя и приводит к изоксазолидину **184** с выходом 76%. Восстановление бицикла **184** в системе Zn/AcOH позволило получить

стерически затруднённый аминоспирт **185**, который при обработке *мета*-хлорнадбензойной кислотой был превращён в соответствующий СНР **186**, хотя и с небольшим выходом [36].

Интересно отметить, что использование реакции *Михаэля* метилвинилкетона с ациклическими нитропроизводными является достаточно общим методом построения СНР PROXYL-типа. Проф. Тамура и сотр. использовали описанный выше подход для синтеза мезогенных парамагнитных соединений, содержащих спироциклический остаток.

Так, нитроциклогексан количественно образует аддукт **195** присоединения по *Михаэлю* в реакции с метилвинилкетона в присутствии 1,1,3,3-тетраметилгуанидина. Последующая стадия восстановления в классических условиях (Zn/NH₄Cl, EtOH) привела к спироциклическому нитрону **196** с выходом 77%. Присоединение арилмагнийбромида к гетероциклу **197** и проведение стадии окисления и десилилирования без выделения интермедиата – циклического гидроксилamina, позволило получить целевой СНР **198** с выходом 42%, считая на нитрон **197** [88].

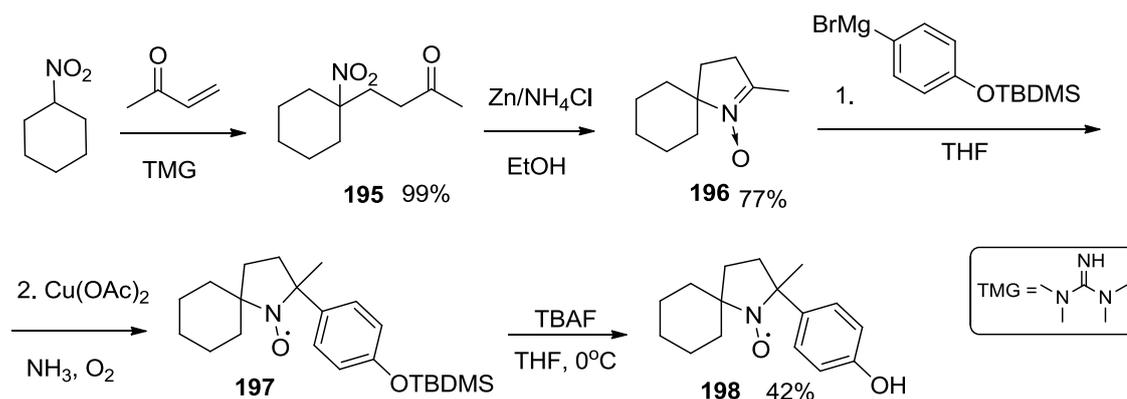


Схема 34

В продолжение этой работы, была успешно реализована синтетическая схема на основе 1,4-динитроциклогексана, давшая начало *цис*- и *транс*-изомерам бирадикала PROXYL-типа **201**, парамагнитные ядра в которых разделены жёстким спироциклическим линкером циклогексанового строения [89].

Для этого 1,4-циклогександиоксим в одну стадию с приемлемым выходом был окислен в динитропроизводное с использованием оригинальной системы Na₂MoO₄/H₂O₂/MeCN/H₂O. Затем по аналогии со схемой 33 были проведены реакция *Михаэля* с метилвинилкетона и восстановление в системе Zn/NH₄Cl, в результате чего была получена смесь *цис*- и *транс*- изомеров спироциклического динитрона **200**, которые были разделены хроматографией на силикагеле. Присоединение арилмагнийбромида к диспироциклу **200** при -78°C происходит стереоселективно, образующиеся бисгидроксиламины без выделения были окислены в соответствующие бирадикалы *цис*-

201 и *транс-201* с суммарным выходом порядка 10%, дальнейшее десилилирование которых привело к целевым нитроксидам *цис-202* и *транс-202* с выходами 87% и 81%, соответственно.

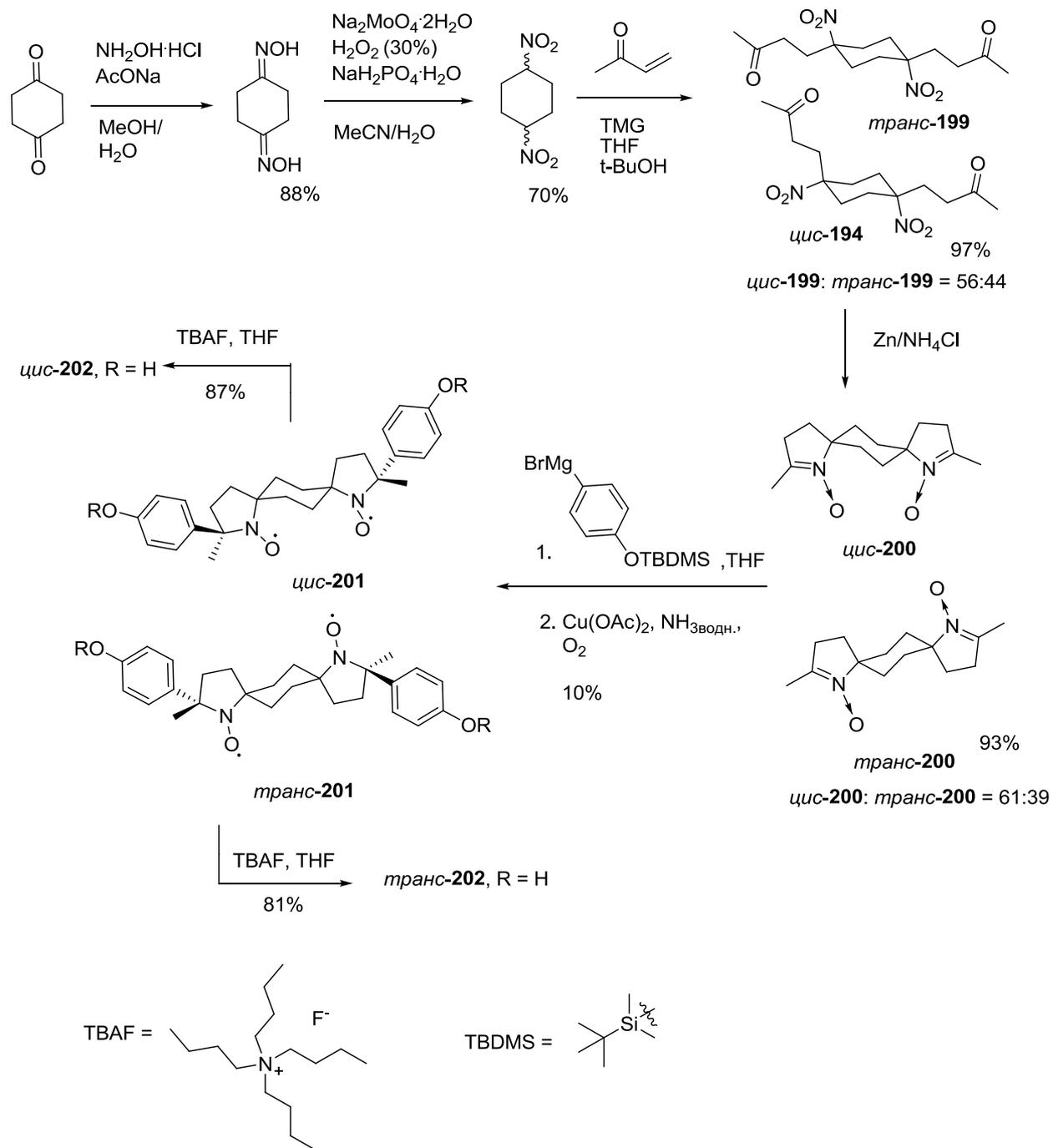


Схема 35

Хиральный стерически затруднённый СНР **219** был получен в результате многостадийного синтеза с использованием реакций присоединения магнийорганических реагентов к нитронам, а также внутримолекулярного 1,3-диполярного циклоприсоединения нитронов, содержащих алкеновую группу.

В качестве стартового соединения был выбран (3*S*,4*S*)-3,4-ди-*трет*-бутилпирролин *N*-оксид **206** из-за его уникальной способности вступать в реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения даже с неактивированными алкенами.

Восстановление (*R,R*)-*O,O'*-ди-*трет*-бутилового эфира винной кислоты **203** литийалюмогидридом и последующее тозилирование привело к защищённому тетраолу **204**, который был введён в реакцию циклизации с гидроксиламином с образованием *N*-гидроксипирролидина **205** с высоким выходом. Окислением соединения **205** жёлтой окисью ртути был получен целевой нитрон **206** [90].

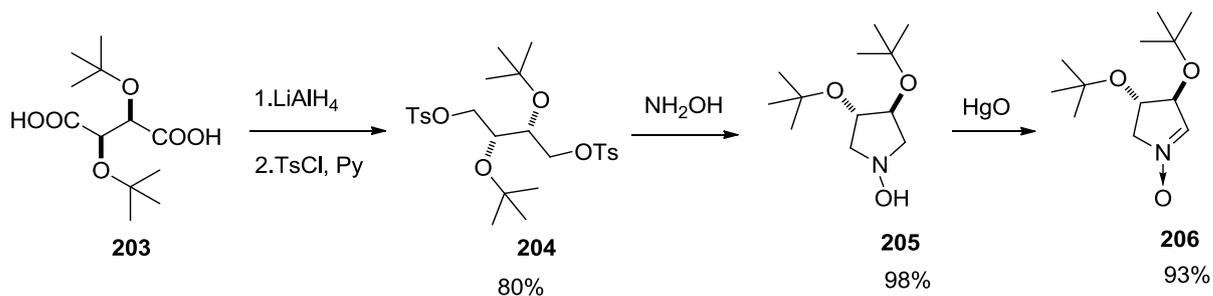


Схема 36

Присоединение 4-пентенилмагнийбромида к нитрону **206** протекает стереоселективно вследствие стерического влияния объёмной *трет*-бутоксильной группировки в 3-м положении пирролинового цикла и приводит к образованию *N*-гидроксипирролидина **207**. Окисление соединения **207** проходит с умеренной региоселективностью и сопровождается образованием двух изомерных нитронов **208** и **209**, которые были разделены методом колоночной хроматографии. Соотношение **208:209** зависит от выбора окислительной системы, но преобладающим продуктом всегда является нитрон **208**.

Внутримолекулярное циклоприсоединение в нитроне **208** происходит при 110° в течение 2.5 часов и приводит к образованию только одного продукта, трицикла **215** с количественным выходом, строение которого было подтверждено методом ЯМР-спектроскопии. Обработка соединения **215** *мета*-хлорнадбензойной кислотой ведёт к раскрытию изоксазолидинового фрагмента с образованием альдонитрона **216** с выходом 87%. Последний был снова вовлечён в реакцию с 4-пентенилмагний бромидом с последующим окислением MnO_2 в нитрон **214** количественно.

Интересно, что взаимодействие региоизомера, альдонитрона **209** с 1.5 эквивалентами 4-пентенилмагнийбромида привело к *транс-N*-гидроксипирролидину **210**, окисление которого диоксидом свинца дало нитрон **211**. Внутримолекулярное 1,3-диполярное циклоприсоединение соединения **211** приводит к образованию только одного продукта – трицикла **212**, структура которого была подтверждена методом РСА.

Раскрытием изоксазолидинового цикла **212** низковалентным титановым реагентом (LVT-reagent) был получен аминоспирт **213**, который был далее окислен в системе $\text{H}_2\text{O}_2/\text{Na}_2\text{WO}_4$ с образованием нитрона **214** с 75% выходом. Таким образом, путём последовательных превращений, оба изомерных нитрона **208** и **209** удалось превратить в один целевой продукт – кетонитрон **214**.

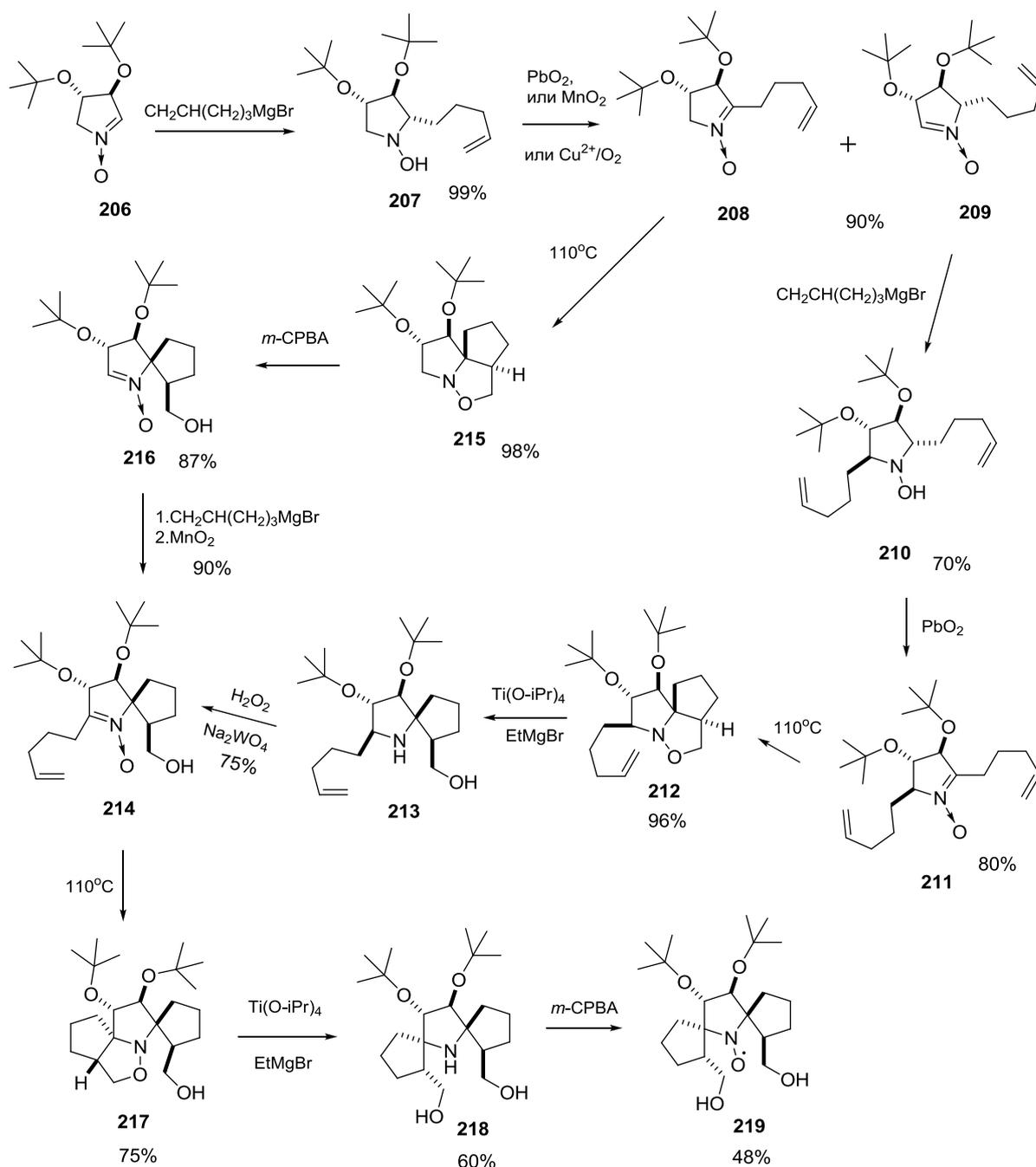


Схема 37

Внутримолекулярное 1,3-дипольное циклоприсоединение соединения **214** привело к образованию только одного циклоаддукта **217**, структура которого была подтверждена методом ЯМР. Восстановительным раскрытием изоксазолидинового цикла **217** низковалентным титановым реагентом был получен аминодиол **218** с выходом 60%.

Наконец, окисление соединения **218** *m*-CPBA привело к соответствующему энантимерно чистому СНР **219**, структура которого была подтверждена методом РСА (Рис. 6). Полученный СНР **219**, вследствие очень высокой кинетической стабильности (определяемой в основном стерическими факторами), проявил исключительную инертность по отношению к действию биологических восстановителей [37].

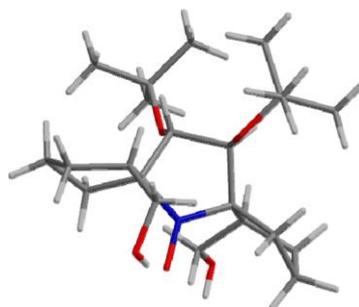


Рис. 6. Кристаллическая структура СНР **219**.

Ранее в литературе был описан нетривиальный пример получения нитроксида пирролидинового ряда **223**, спиросочленённого с изоксазолиновым гетероциклом. Так, при изучении реакций 5,5-диметил-2-фенацилпирролин-1-оксида **220**, полученного взаимодействием триметилпирролиноксида **177** с этилбензоатом в присутствии NaH, с нуклеофильными реагентами, оказалось, что обработка нитрона **220** гидроксиламином приводит к оксиму **221**, который, как показали авторы, в растворе может существовать в виде двух таутомерных форм **221** и **222**, причем последняя является спироциклической. Окисление соединения **222** двуокисью марганца в хлороформе привело к СНР **223** с высоким выходом [91].

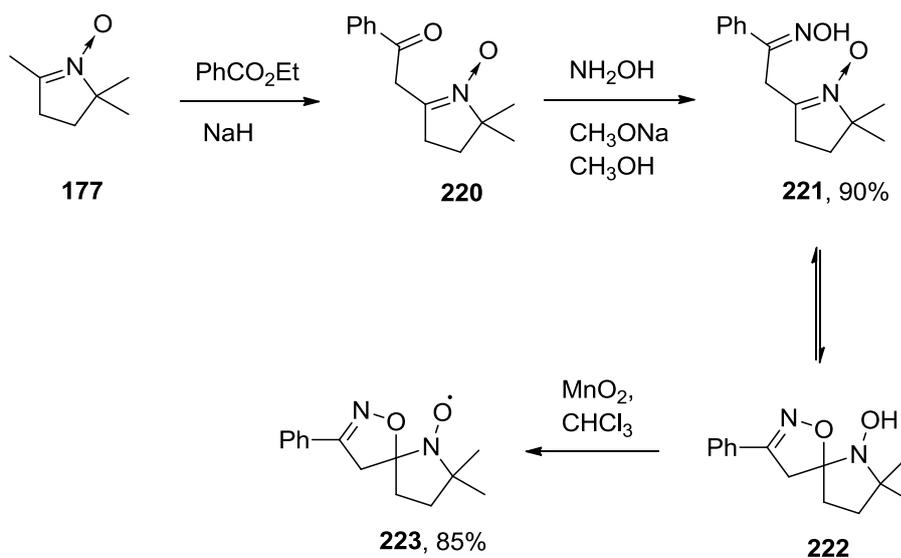


Схема 38

Кириллюк и соавторы описали метод получения нитроксильных радикалов ряда 3-имидазолина на основе конденсации 1,2-кетоксимов (изонитрозокетонов) с кетонами в присутствии ацетата аммония в уксусной кислоте и последующем окислении полученных циклических альдонитронов в метаноле избытком PbO_2 до нитроксида с двумя метоксигруппами в 5-м положении имидазолинового цикла. Так конденсацией кетоксима **230** с циклогексаноном в уксусной кислоте в присутствии ацетата аммония и окислением полученного нитрона **231** был получен СНР **232** с высоким выходом [97].

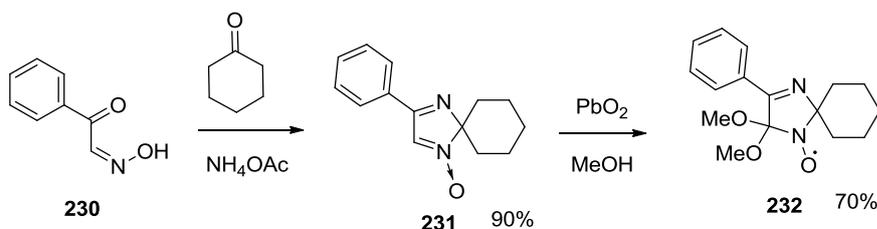


Схема 41

Восстановление 3-имидазолинового радикала **233**, полученного по аналогичной описанной выше схеме, в системе Zn/NH_4Cl сопровождается отщеплением молекулы метанола и приводит к образованию метоксинитрона **234**. При окислении соединения **234** двуокисью марганца в этиленгликоле происходит образование СНР **235** с выходом 50% [98].

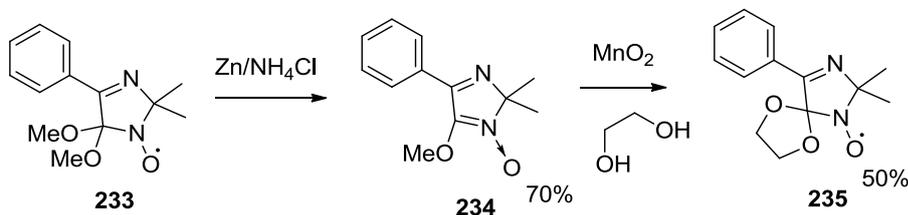
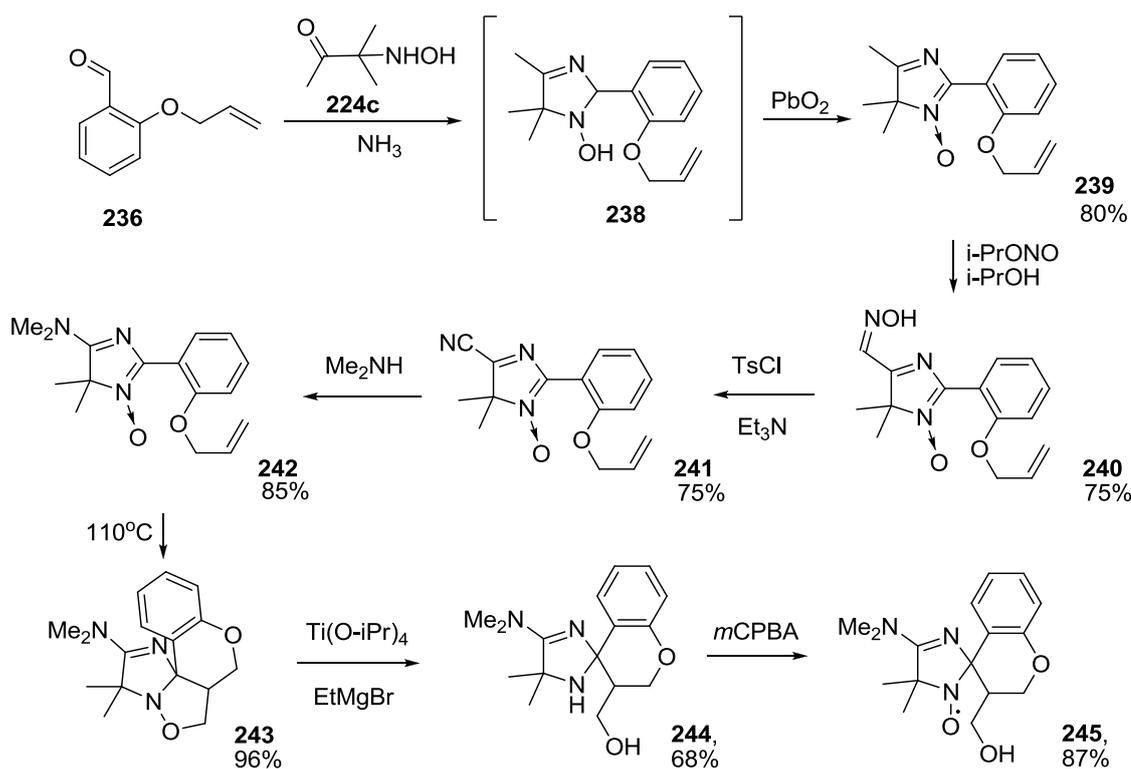


Схема 42

Совсем недавно был предложен подход к синтезу СНР ряда 3-имидазолина, ключевыми стадиями в котором являются последовательность реакций внутримолекулярного 1,3-диполярного циклоприсоединения алкенилнитронов и последующая обработка полученного циклоаддукта реагентом на основе низковалентного титана (LVT reagent) с образованием спироциклического пространственно затруднённого амина, стандартное окисление которого *m*-CPBA приводит к целевому нитроксильному радикалу.

Остановимся подробнее на этом методе. 1-Гидрокси-2,5-дигидроимидазол **237**, полученный конденсацией 3-гидроксиламино-3-метилбутан-2-она **234с** с 2-аллилоксибензальдегидом **236** в присутствии аммиака, был окислен без выделения из реакционной смеси до циклического нитрона **239** с выходом 80%. Нитрозирование 4*H*-имидазол-3-оксида **239** изопропилнитритом в присутствии изопрропилата натрия привело к

оксиму **240**. Стоит отметить, что терминальная винильная группа в этих условиях не затрагивается. Обработка соединения **240** TsCl в присутствии NEt₃ позволила получить карбонитрил **241**. Нуклеофильное замещение цианогруппы в последнем на диметиламиновый фрагмент с высоким выходом приводит к 5-диметиламино-4*H*-имидазол-3-оксиду **242**. Несмотря на то, что нитрон **242** содержит в молекуле неактивированную (акцепторной группировкой) двойную C=C связь, известно, что в случае, когда нитрон (диполь) и алкен (диполярнофил) связаны вместе подходящим мостиком, реакция внутримолекулярного 1,3-диполярного циклоприсоединения может происходить даже в случае неактивированного алкена [99]. Действительно, нагревание кетонитрона **242** в толуоле до 110°C сопровождалось образованием единственного продукта **243** с выходом 96%. Обработка циклоаддукта **243** LVT-реагентом и последующее окисление спироциклического пространственно затруднённого аминоспирта **244** *мета*-хлорнадбензойной кислотой позволило получить целевой нитроксида **245** практически количественно [43].



Этот же синтетический подход авторы применили в следующей работе [57] для получения пространственно затруднённых СНР **250a-d**, с целью их использования в качестве катализаторов в процессах «живой» полимеризации. Взаимодействие нитронов **246a-d** с 4-пентенилмагнийбромидом и последующее окисление диоксидом свинца привело к нитронам **247a-d** с выходами 70-80%. Термическое внутримолекулярное 1,3-

диполярное циклоприсоединение в нитронах **247a-d** позволило получить трициклические изоксазолидины **248a-d**. Следующую стадию – раскрытие изоксазолидинового цикла проводили с использованием двух методов: 1) в системе Zn/AcOH, 2) с использованием LVT-реагента. Оба подхода привели к целевым аминам **249a-d** с высокими выходами. Финальное окисление соединений **249a-d** *мета*-хлорнадбензойной кислотой дало СНР **250a-d**.

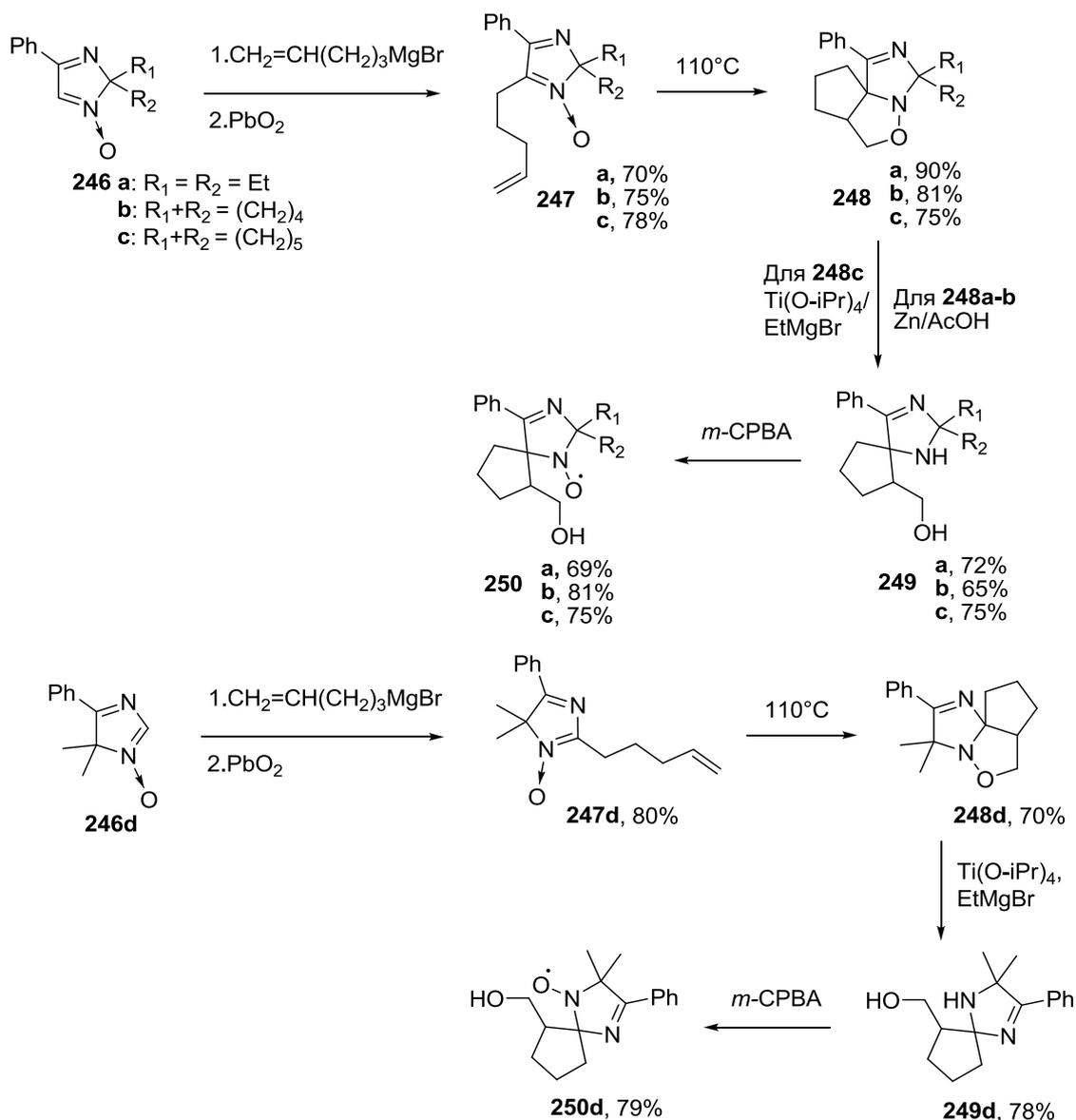


Схема 44

Парамагнитные 3-имидазолин-3-оксиды **254** обычно получают конденсацией 1,2-гидроксиламинооксимов **251** с кетонами в присутствии ацетата аммония, при этом образующийся ациклический нитрон **252** существует в таутомерном равновесии с циклической формой - 1-гидрокси-3-имидазолин-3-оксидом **253**. Последний при

окислении диоксидом марганца превращается в нитроксид **254**, тем самым сдвигая равновесие в сторону циклического продукта [100].

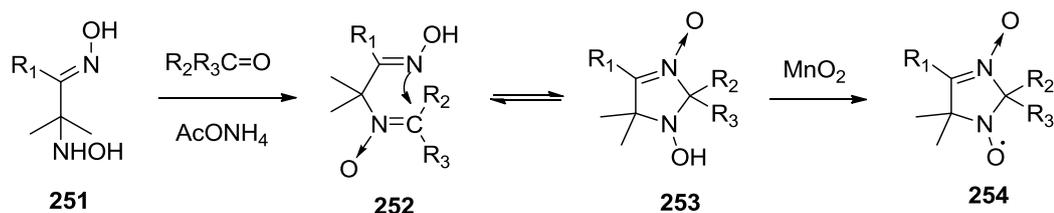


Схема 45

Каталитический эффект ацетата аммония объясняется, по-видимому, тем, что на первой стадии образуется имин кетона, протонированная форма которого более реакционноспособна по отношению к нуклеофильной атаке гидроксиламиногруппы [93].

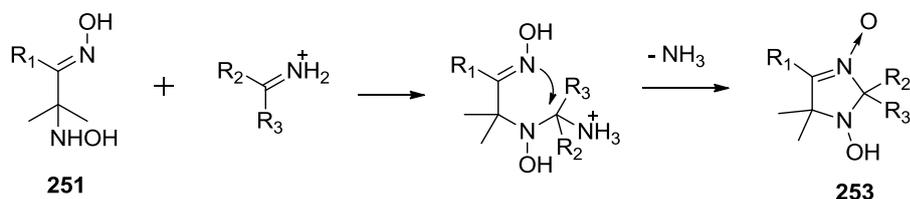


Схема 46

С использованием этого метода был получен СНР **257**. Конденсация циклогексанона с 1,2-гидроксиламинооксимом **255** в присутствии ацетата аммония привела количественно к 1-гидрокси-3-имидазолин-3-оксиду **256**, окислением которого диоксидом марганца был синтезирован радикал **257** [93].

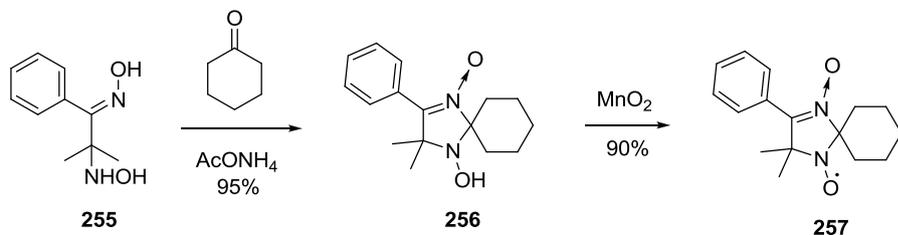


Схема 47

Известен подход к синтезу 3-имидазолин-3-оксидов на основе реакции конденсации 1,2-аминооксимов, которые являются более доступными соединениями, чем 1,2-гидроксиламинооксимы, с кетонами, в условиях кислого катализа, с получением пространственно затруднённых аминов и дальнейшем окислении их пероксидами в нитроксильные радикалы.

Так, конденсацией aminoоксимов **258a-b** с циклогексаноном в присутствии соляной кислоты были получены соответствующие 2-спироциклогексан-3-имидазолин-3-оксиды **260a-b**. Реакция, по-видимому, начинается с образования имида **259**, с последующим замыканием гетероцикла в результате нуклеофильной атаки

протонированного атома азота имина неподделённой парой азота оксимной группы. Окислением **260a-b** перекисью водорода в присутствии Na_2WO_4 были получены соответствующие нитроксильные радикалы **261a** и **257** с высоким выходом [101].

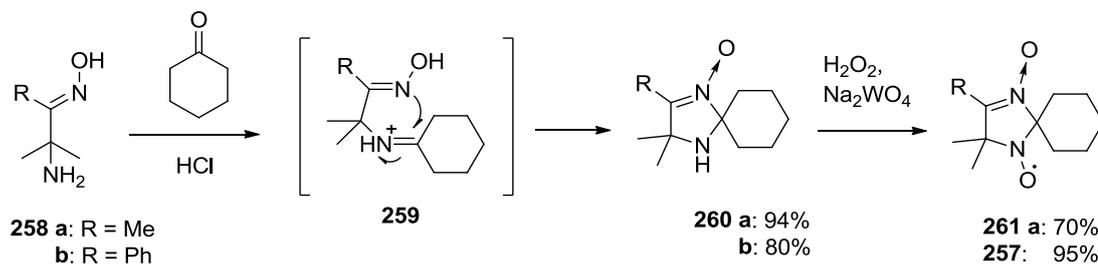


Схема 48

Конденсация аминооксима **258a** с триацетонамином в присутствии соляной кислоты привела к спироциклическому диамину **262** с выходом 30%. При обработке последнего перекисью водорода в присутствии Na_2WO_4 образуется смесь монорадикала **263** и бирадикала **264**, соотношение которых зависит от времени проведения реакции. СНР **263** и **264** были разделены при помощи хроматографии [102].

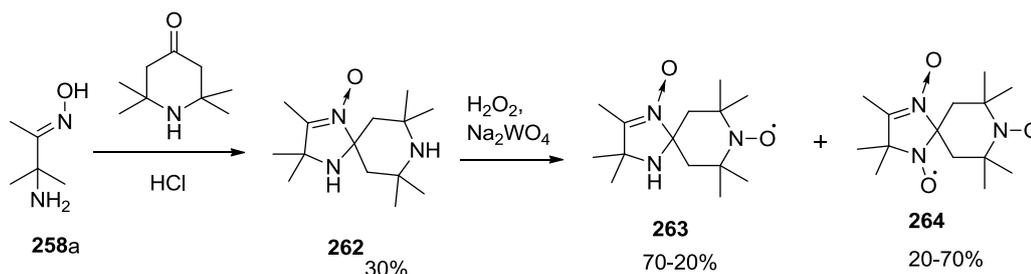


Схема 49

Другой примечательный тип СНР представлен нитроксильным радикалом ряда 3-имидазолина, спиросочленённым с диоксолановым фрагментом в положении 2 гетероцикла. Это парамагнитное соединение **267** получают двухстадийным окислением 2,5-дигидроимидазол-*N*-оксида **265** двуокисью марганца при использовании в качестве растворителя и реагента этиленгликоля, сначала до гидросиламинопроизводного **266** (через промежуточное образование 4*H*-имидазол-*N,N'*-диоксида), затем окислением диамагнитного гидросиламина **266** MnO_2 в хлороформе [103].

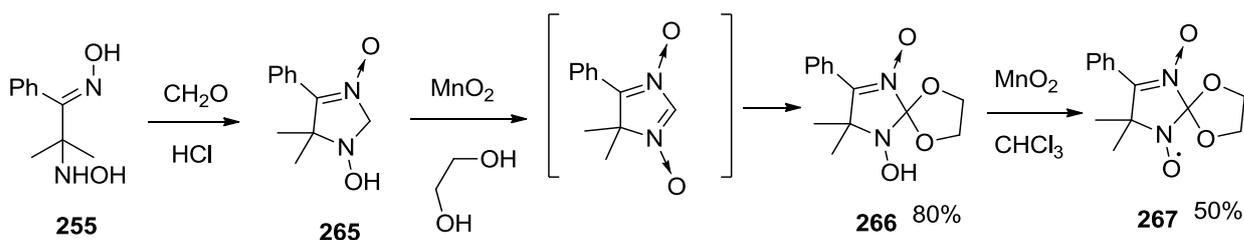


Схема 50

1.6 Имидазолидиновые нитроксиды

С целью получения перспективных рН-чувствительных спиновых меток Кина с сотр. [39-41] разработали метод синтеза СНР имидазолидинового ряда, имеющих структурные формулы **268** и **269**.

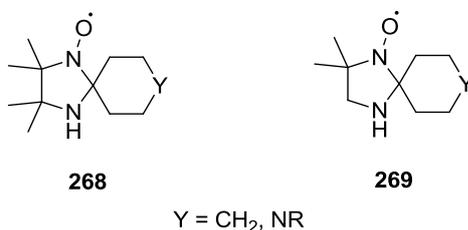


Рис 7

Конденсацией 1,2-диамино-2-метилпропана с кетонами **270a-c** в присутствии моногидрата *para*-толуолсульфокислоты с высоким выходом были получены соответствующие имидазолидины **271a-c**. Их последующее формилирование смешанным ангидридом уксусной и муравьиной кислот по менее пространственно затруднённому азоту и окисление промежуточных формилпроизводных **272a-c** *meta*-хлорнадбензойной кислотой привело к соответствующим нитроксидам **273a-c**, содержащим формамидную группировку. Снятие защитной группы её гидролизом в водно-метанольном растворе КОН позволило получить целевые нитроксиды **269a-c** количественно [40].

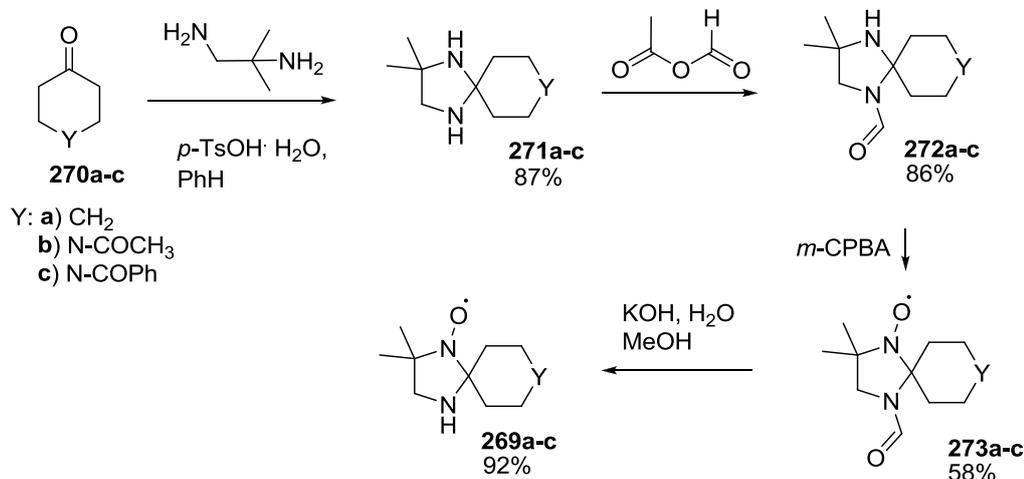


Схема 51

С целью синтеза СНР типа **268** кетоны **270a,b** конденсировали с 2,3-диамино-2,3-диметилбутаном в присутствии *p*-TsOH, а затем окисляли полученные имидазолидины **274a,b** *m*-CPBA до соответствующих нитроксидов **268a,b**. Для нитроксида **268b** был осуществлён щелочной гидролиз ацетильного остатка до диаминарадикала **268c** [41].

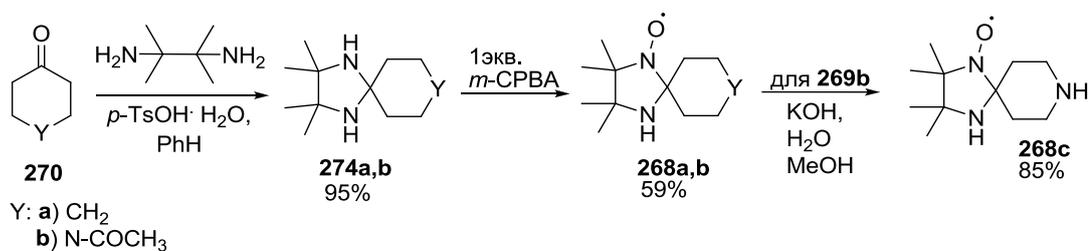


Схема 52

С использованием нитроксида **268a** авторами была осуществлена дальнейшая цепь превращений, позволившая получить бирадикал **278** [39], структура которого была подтверждена методом РСА. Для этого нитроксид **268a** был восстановлен в системе H₂/Pd/C до соответствующего гидросиламинопроизводного, обработка которого AcCl без выделения из реакционной смеси в присутствии избытка триэтиламина привела к ацилпроизводному **275**. Радикал **276** был получен с высоким выходом окислением амина **275**. Снятие защитной группировки в ацилпроизводном **276** осторожной обработкой водно-метанольной щёлочью дало *N*-гидроксирадикал **277** с выходом 56%. Финальное окисление интермедиата **277** кислородом воздуха в системе *tert*-BuOH–*tert*-BuOK позволило получить бирадикал **278** с выходом 84%. Особенностью данного бирадикала является наличие двух неспаренных электронов на геминально расположенных нитроксильных группах и связанное с этим фактором сильное обменное взаимодействие.

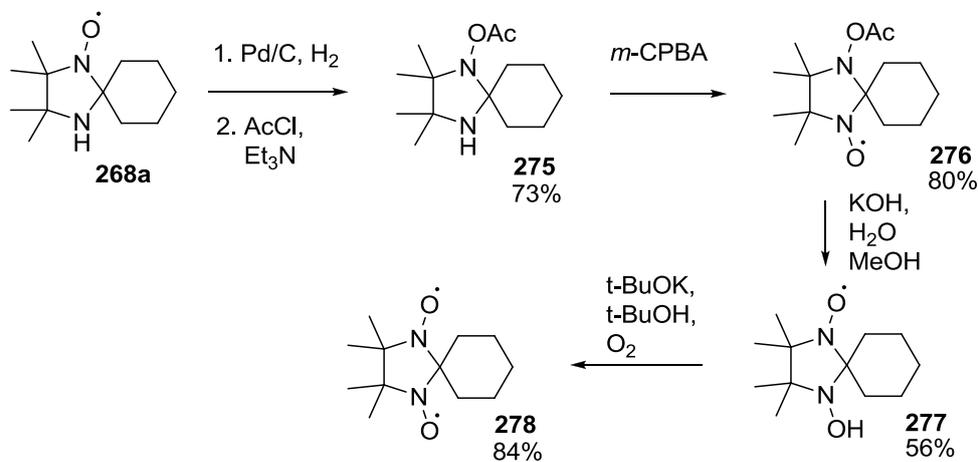


Схема 53

По схеме аналогичной для синтеза бирадикала **278** тем же авторам удалось получить бирадикал **279** на основе 5 α -холестан-3-она [39].

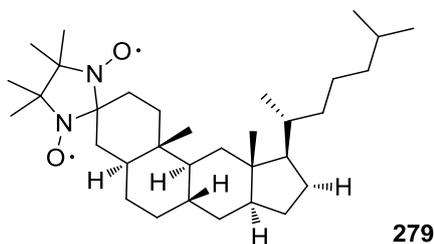


Рис. 8.

Другой способ получения имидазолидиновых нитроксильных радикалов, предложенный проф. Резниковым, включает присоединение к циклическим нитронам металлорганических соединений и позволяет вводить отличные от метильной группы заместители в четвёртое положение имидазолидинового цикла. Далее представлен пример использования такого подхода к синтезу СНР **282**.

Алкилирование 5,5-диметил-2-спироциклогексил-4-фенил-3-имидазолин-3-оксида **260b** [100], синтез которого был рассмотрен выше (см. главу «Нитроксиды ряда 3-имидазолина и 3-имидазолин-3-оксида»), смесью муравьиной кислоты и формальдегида позволило получить *N*-метилпроизводное **280** с высоким выходом. Взаимодействие последнего с фениллитием и дальнейшее окисление промежуточного гидроксиламина **281** двуокисью марганца привело к нитроксиду **282** с выходом 90% [104].

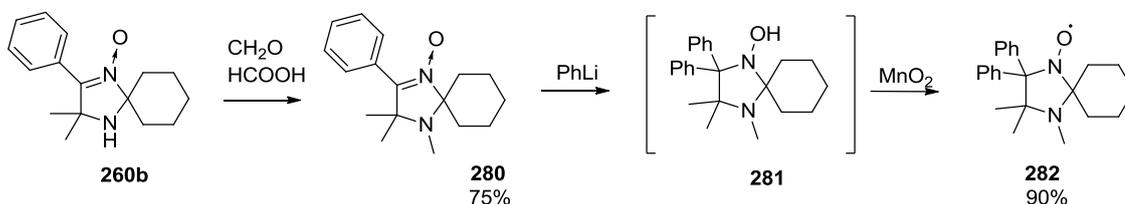


Схема 54

Необычные СНР имидазолидинового ряда были получены из 1,2,2,4,5,5-гексаметил-3-имидазолин-3-оксида **283** при изучении возможности функционализации метильной группы в четвёртом положении гетероцикла.

При обработке метилнитрона **283** фениллитием происходит металлирование активированной метильной группы при sp^2 атоме углерода, в результате чего последующая реакция со сложным эфиром приводит к образованию β -оксонитрона **284**. Взаимодействие последнего с гидроксиламином даёт оксим **285**, который существует в растворе в равновесии со спироциклической таутомерной формой **286**. Поэтому неудивительно, что окисление соединения **286** двуокисью марганца приводит к образованию устойчивого СНР **289**.

Чтобы изучить область применения наблюдаемой окислительной циклизации производных β -оксонитрона **284** в производные СНР, были рассмотрены реакции кетонитрона **284** с другими азотистыми нуклеофилами – гидразином, семикарбазидом и тиосемикарбазидом. Оказалось, что только в случае семикарбазид образующееся соединение способно при окислении превращаться в устойчивый СНР, в то время как другие азотистые производные претерпевают раскрытие имидазолидинового цикла в условиях окисления. Строение полученного нитроксида **288** было доказано на основе анализа его ЭПР-спектра, имеющего сложный характер из-за расщепления на 3-х неэквивалентных атомах азота [105].

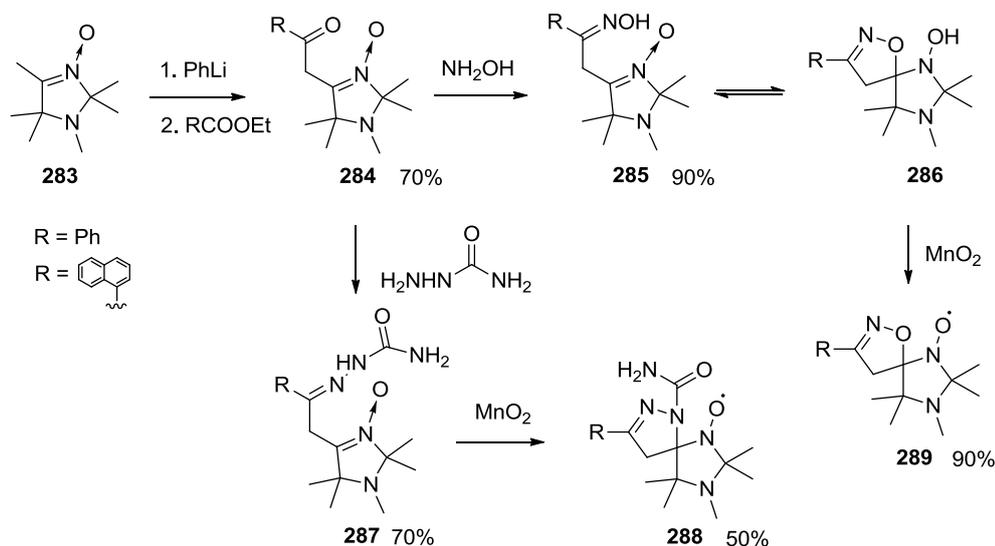


Схема 55

Ещё один способ получения спироциклических имидазолидиновых нитроксидов заключается в последовательном алкилировании нитроксидов **226** по sp^2 -атому азота и восстановлении промежуточных имидазолиниевых солей.

С использованием этого подхода были получены разнообразные имидазолидиновые СНР **289a-d**. Так, метилирование имидазолиновых нитроксидов **226a-d** [94] (см. главу «Нитроксиды ряда 3-имидазолина и 3-имидазолин-3-оксида») диметилсульфатом, с восстановлением образующихся иминиевых солей боргидридом натрия привело к имидазолидиновым нитроксидам **289a-d** с выходами 30-90% [94].

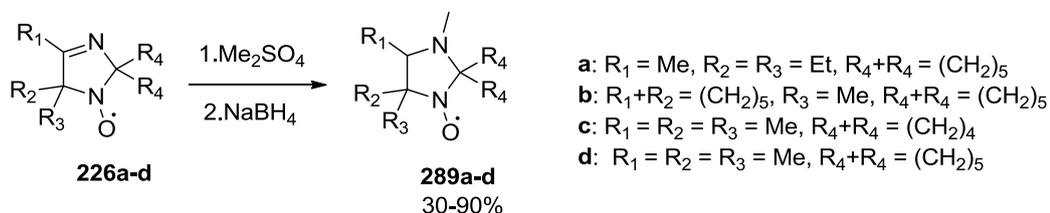


Схема 56

Метод синтеза СНР имидазолидинона **293**, описанный в работе [106] заключается в реакции циклизации α -аминонитрилов **290** с карбонильными соединениями **291** в основных условиях и последующим окислении полученных аминов **292** в радикалы. С использованием этого метода была получена большая серия СНР **293a-u** (Табл. 2).

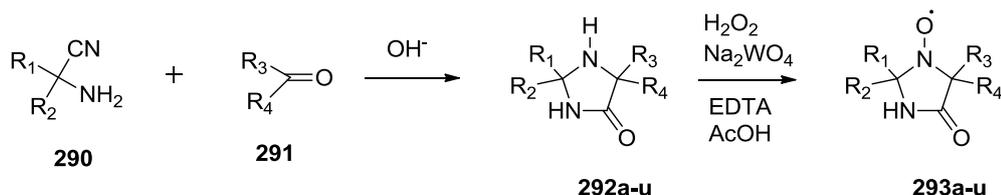
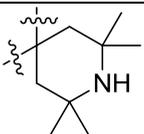
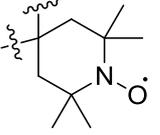


Схема 57

Таблица 2. Синтез СНР имидазолидинона **293a-u**

293	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Выход
a		(CH ₂) ₅		(CH ₂) ₅	86
b		(CH ₂) ₅	H	<i>n</i> -C ₃ H ₇	76
c	CH ₃	CH ₃		(CH ₂) ₅	90
d		(CH ₂) ₅		(CH ₂) ₄	70
e		(CH ₂) ₅	H	<i>n</i> -C ₁₁ H ₂₃	23
f		(CH ₂) ₅	H	Ph	86
g		(CH ₂) ₅	CH ₃	3-пиридил	67
h		(CH ₂) ₅	 (TMP)		40
i		(CH ₂) ₅	 (TMP-оксил)		33
k		TMP	H	CCl ₃	87
l		TMP	H	<i>p</i> -Cl-C ₆ H ₄	68
m		TMP-оксил	H	<i>n</i> -C ₃ H ₇	60
n		TMP-оксил		(CH ₂) ₅	44
o		TMP-оксил	H	Ph	63
p		TMP-оксил	H	<i>p</i> -CH ₃ O-C ₆ H ₄	81
r		TMP-оксил		TMP-оксил	23
s	H	Ph		(CH ₂) ₅	40
t	CH ₃	Ph		(CH ₂) ₅	40
u	2-CH ₃ -циклогексил		2-CH ₃ -циклогексил		36

Согласно предложенному механизму [107], в реакции циклизации α -аминонитрилов **290** с карбонильными соединениями, первоначально происходит нуклеофильная атака аминогруппы α -аминонитрила **290** на карбонильный атом углерода кетона, а затем гидроксид-анион, присоединяясь к цианогруппе, катализирует циклизацию и образуется имидазолидин **292a**.

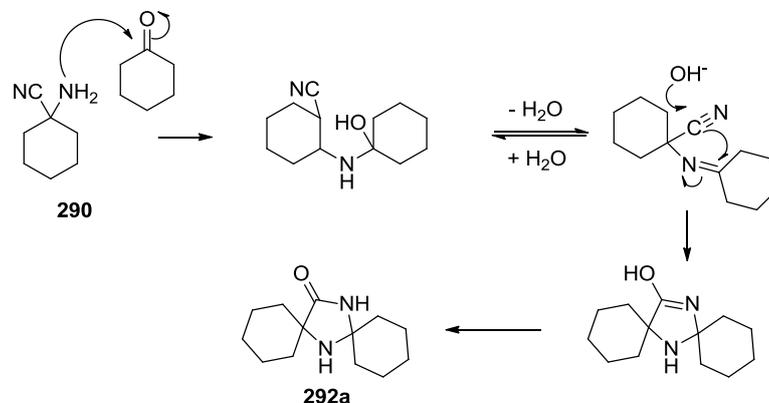


Схема 58

В работе [60] был использован другой подход к получению спироциклического имидазолинона **297**. Аминонитрил **294** полученный при взаимодействии 2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-она **12** с циангидрином ацетона и с жидким аммиаком был гидролизован в присутствии серной кислоты до аминоконида **295**. Кислотно-катализируемая циклизация [108] последнего в смеси ацетона и диметилкетала ацетона привела к амину **296** с 91% выходом. Окислением амина **296** надуксусной кислотой был получен СНР бирадикал **297**, который был использован как мономер для получения парамагнитного полимера, с целью синтеза электроактивного материала для создания перезаряжаемой органической радикальной батареи.

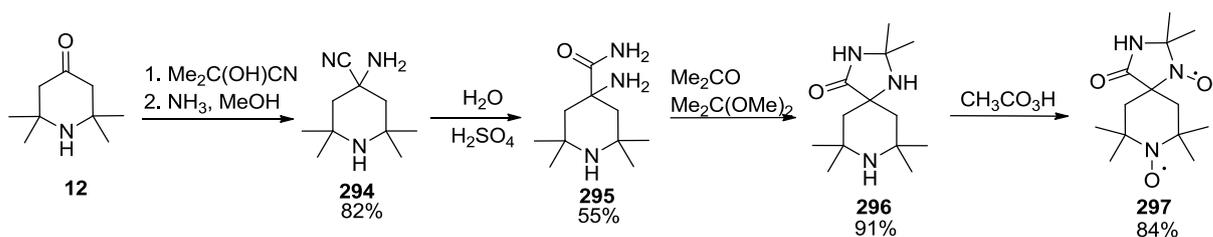


Схема 59

1.7 Оксазолидиновые нитроксиды (DOXYLs)

Основным методом получения оксазолидиновых нитроксильных радикалов **300** - доксилов, является путь предложенный в работе Кины [44], заключающийся в конденсации 1,2-аминспирта - 2-амино-2-метилпропан-1-ола **298** с кетонами, с последующим окислением аддукта **299** гомогенными органическими пероксидами.

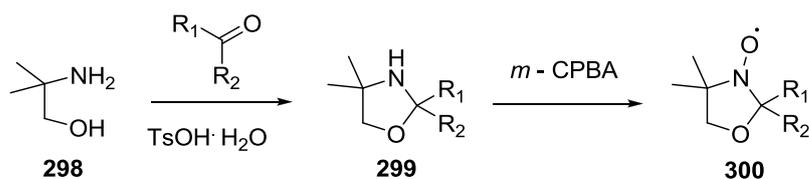


Схема 60

Так, описанным методом были получены спироциклические нитроксиды **301**, **304** [44], **302**, **303** [109], **305** [45], **306** [110], производные циклогексанона и 3-кето-стероидов.

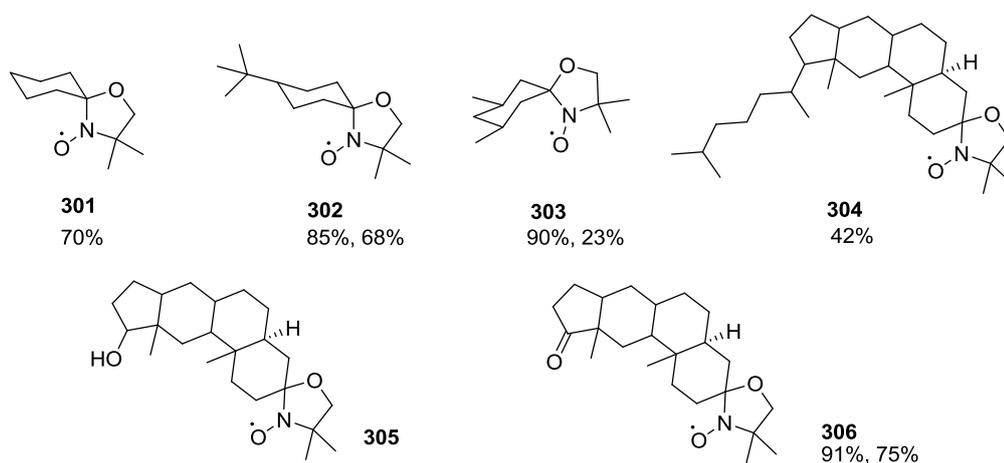


Рис 9

Конденсация 2,2,6,6-тетраметил-4-пиперидона **12** и 1-ацетил-4-пиперидона **270b** с аминоспиртом **298** и последующее окисление оксазолидина **307a,b** *m*-CPBA привели к СНР DOXYL-типа **308a** [41] и **308b** [111]. Щелочным гидролизом ацетильного производного **308a** был получен количественно спироциклический радикал **309**, содержащий аминогруппу [41].

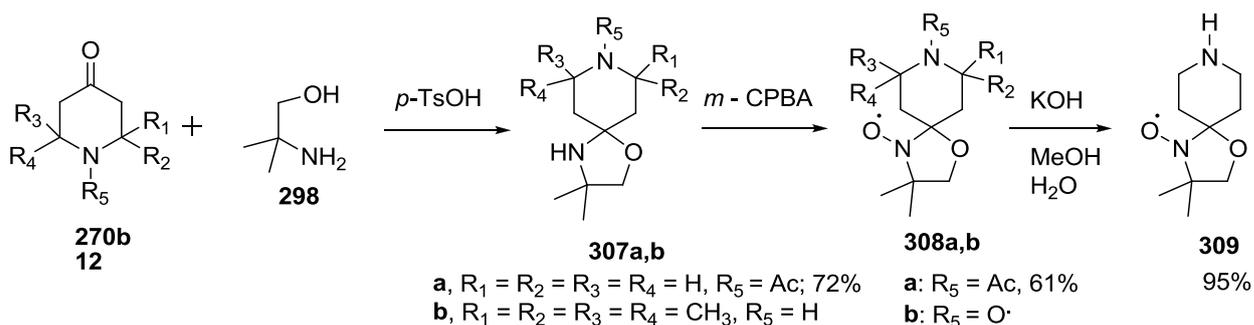


Схема 61

Конденсация 2 молей 2-амино-2-метилпропан-1-ола с 1,4-циклогександионом и окисление полученного диамина **310** *m*-CPBA привели к *транс*-изомеру бирадикала **311** с выходом 50% [112]. При использовании в этой реакции в качестве окислителя системы Охоне – ацетон, выход бирадикала удалось повысить до 90% [66].

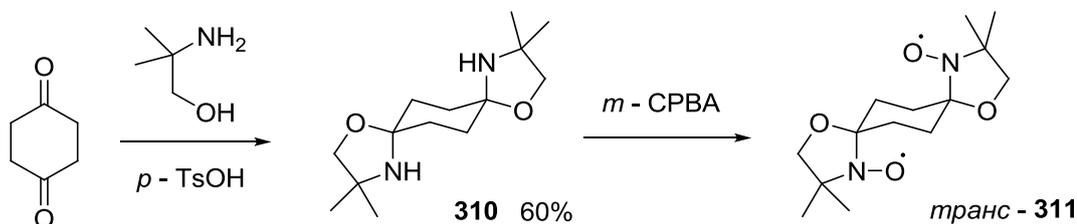
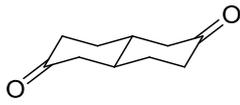
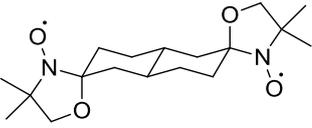
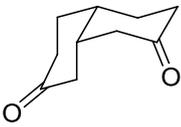
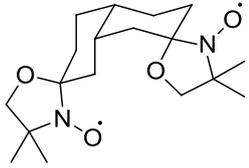
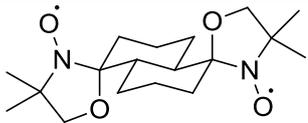
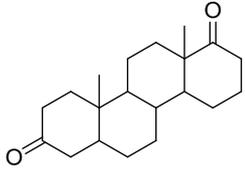
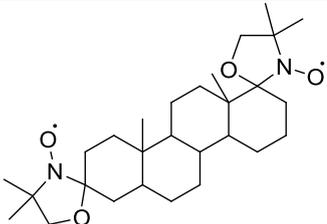
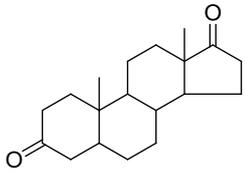
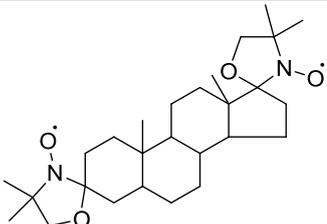
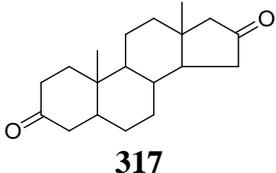
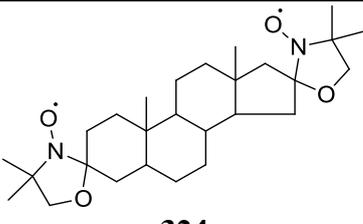
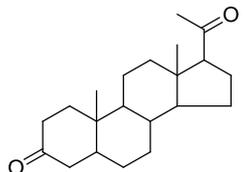
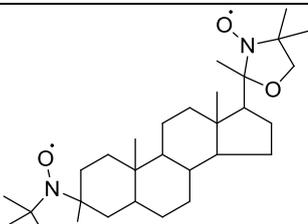


Схема 62

Спироциклические бирадикалы оксазолидинового ряда **319-321** [113], **322-325** [114] были получены в результате использования авторами вышеописанной схемы синтеза для изомерных декалиндионов **312-314** (с выходами ~11-15%) и стероидных дикетонов **315-318** (Табл. 3).

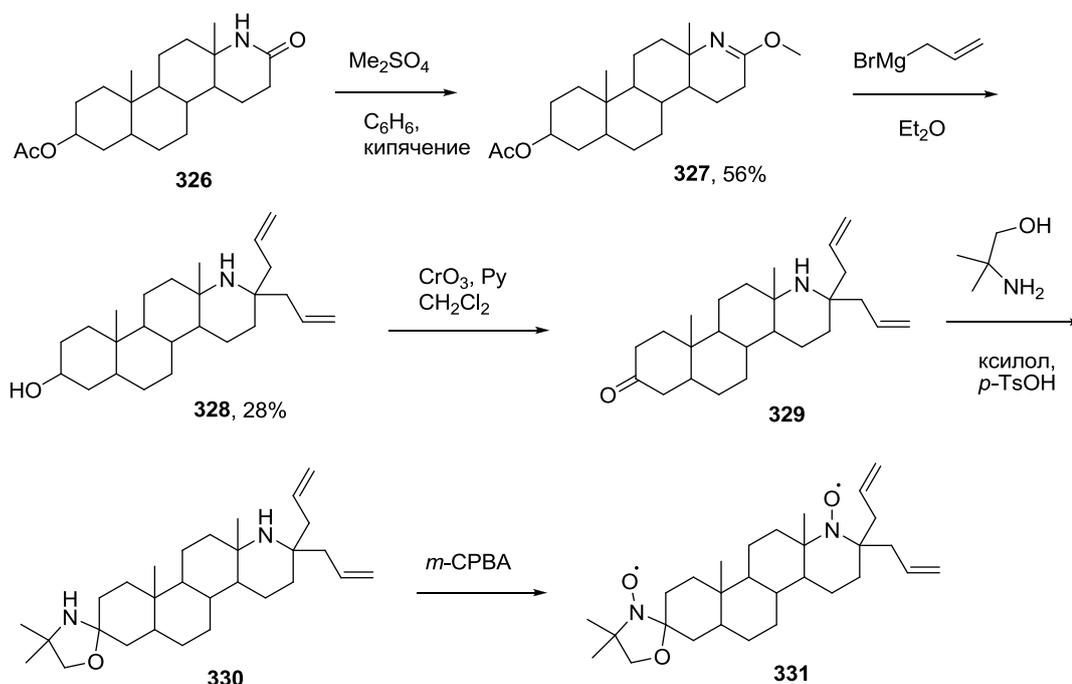
Таблица 3. Синтез бирадикалов DOXYL-типа.

Дикетон	Бирадикал	Выход
 312	 319	11%
 313	 320	18%
 314	 321	15%
 315	 322	—*
 316	 323	—*
 317	 324	—*
 318	 325	—*

* Выход в статье не приведен.

В литературе описана схема синтеза стероидного бирадикала **331**, полученного для изучения его ЭПР-спектров. Кипячение ацетата изоандрололактама **326** с диметилсульфатом в бензоле привело к *O*-метиловому эфиру **327**, взаимодействие

которого с аллилмагнибромидом в эфире позволило получить амин **328** с выходом 28% [115]. Для окисления вторичной гидроксигруппы в соединении **328**, был использован раствор комплекса CrO_3 с пиридином в хлористом метиле, приготовленный *in situ* [116]. Полученный кетоамин **329** кипятили с 20-кратным избытком 2-амино-2-метилпропан-1-ола в ксилоле в присутствии *para*-толуолсульфокислоты в течение 3-х дней с образованием 3-оксазолидина **330**, которое было превращено в бирадикал **331** [117] при обработке 2-мя эквивалентами *m*-CPBA.



Вышеописанный метод синтеза впоследствии был применён для конденсации аминспирта с спиро[5,5]ундекан-3,9-дионом, в результате чего был получен спироциклический биснитроксид **332** с целью его использования в качестве агента поляризации в методе ДПЯ. Ортогональное расположение N-O^\bullet групп в бирадикале **332** было подтверждено методом РСА [50].

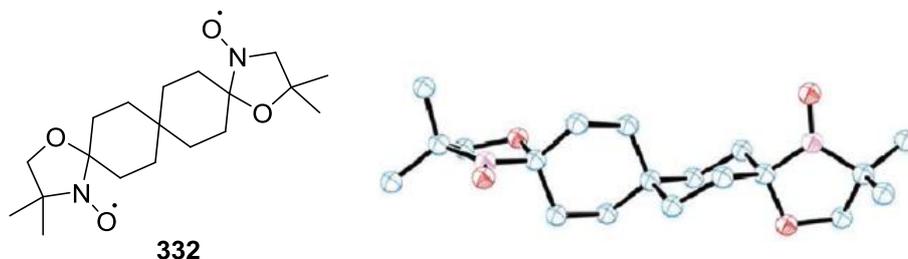


Рис 10. Кристаллическая структура бирадикала **332**

Недавно [52] было приведено описание физических свойств СНР оксазолидинового типа **333-334**, полученных с целью их дальнейшего использования в методе ДПЯ, однако синтез этих соединений в этом сообщении не был опубликован.

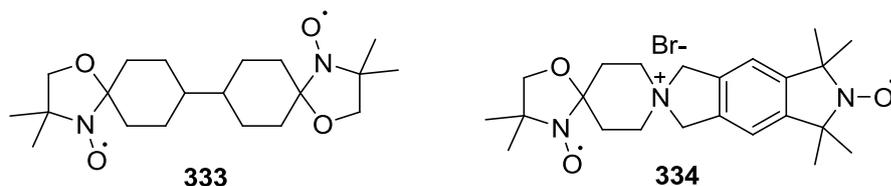


Рис. 11

Другие оксазолидиновые СНР были получены конденсацией 1,2-гидроксиламиноспиртов с кетонами в присутствии ацетата аммония с последующим окислением промежуточного циклического гидроксиламина диоксидом марганца. Недостатком этого метода является меньшая доступность 1,2-гидроксиламиноспиртов по сравнению с 1,2-аминоспиртами, а к преимуществам можно отнести лёгкость окисления гидроксиламинопроизводных по сравнению со стерически затруднёнными аминами.

С использованием этого метода был получен СНР оксазолидинового ряда **337**. Конденсация 1,2-гидроксиламиноспирта **335** с циклогексаноном продолжается 2 ч и приводит к оксазолидину **336** с выходом 80%. Окисление последнего двуокисью марганца или кислородом воздуха даёт радикал **337** с количественным выходом.

Каталитическая активность ацетата аммония в подобном процессе была проверена на реакции 2-амино-2-метилпропанола с кетонами. Так, кипячение раствора 5 α -холестан-3-она **338** в избытке 2-амино-2-метил-пропанола в присутствии ацетата аммония за 2 часа привело по данным ЯМР к конверсии кетона на 70%. Авторами также был выделен оксазолидин **339** [93].

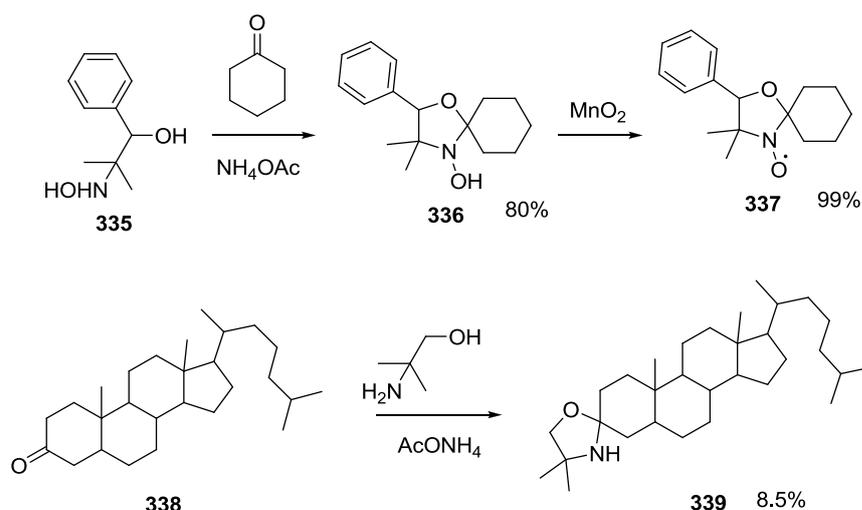


Схема 64

Для синтеза нитроксильных радикалов оксазолидинового ряда могут быть использованы 1,2-аминоспирты, отличающиеся по структуре от 2-амино-2-метилпропан-1-ола **298**. Ниже представлены примеры таких синтезов.

СНР **343** был получен для использования его как катализатора в процессах «живой» полимеризации. Для этого 1-амино-1-циклогексанкарбоновая кислота **340** была восстановлена избытком литийалюмогидрида до соответствующего аминоспирта **341**, взаимодействие которого с циклогексаноном в присутствии TsOH привело количественно к амину **342**, чьё дальнейшее окисление *m*-CPBA дало нитроксид **343** с выходом 28%[58].

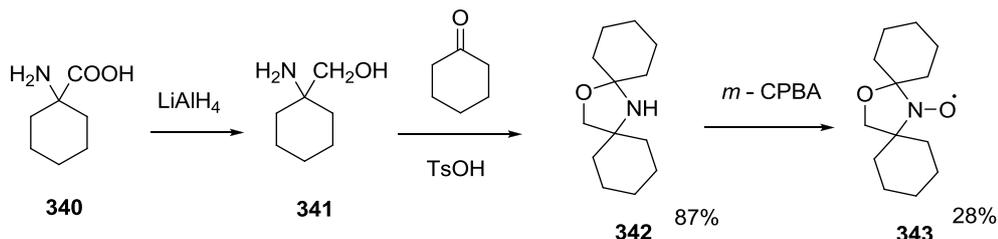


Схема 65

Аминокислота **345** была получена из 2,2,6,6-тетраметил-4-пиперидона **12** через промежуточное гидантоиновое производное **344** [71]. Её восстановление LiAlH₄ привело к соответствующему аминоспирту **346**, кипячение которого с циклическими кетонами **347a-c** в присутствии TsOH дало диамины **348a-c** с высокими выходами. Окисление последних 2 экв. *мета*-хлорнадбензойной кислоты привело к бирадикалам **349a** [118], **349b** [119], **349c** [48].

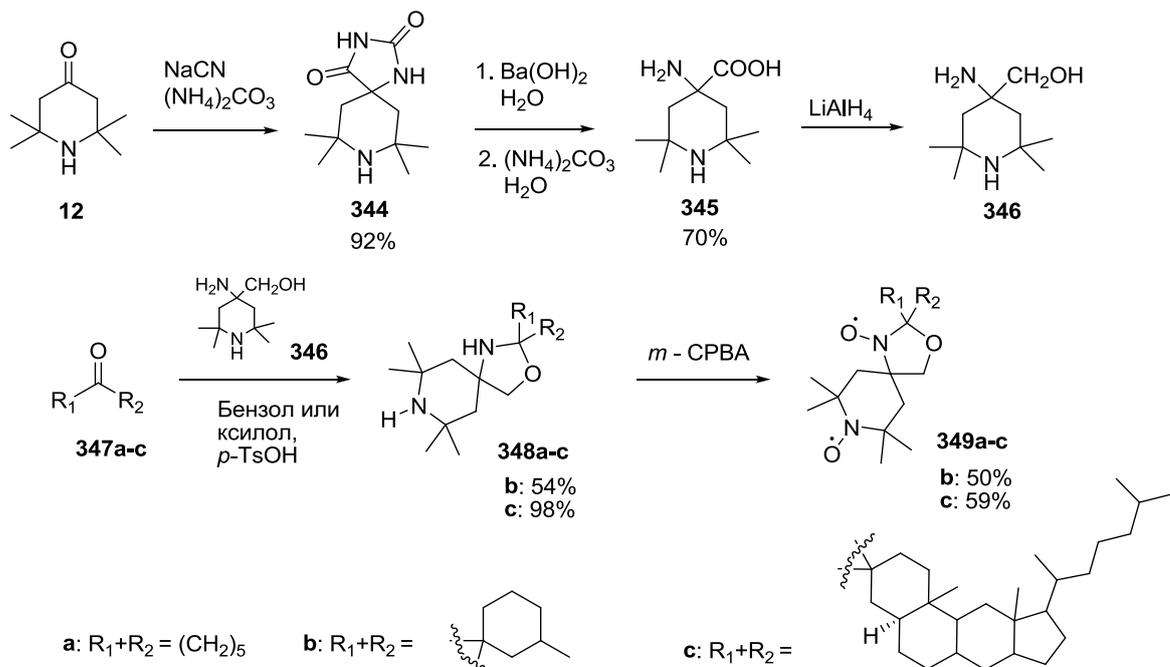


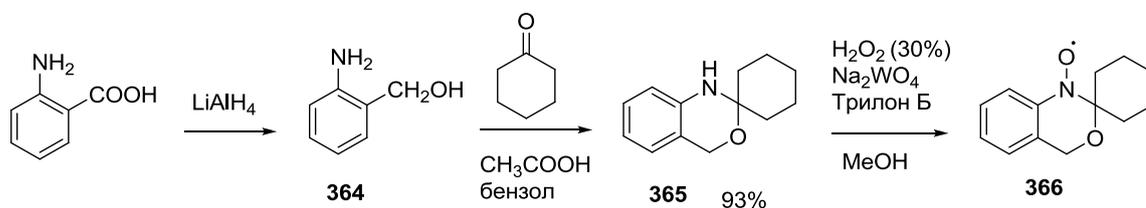
Схема 66

Используя аналогичный описанному синтетический подход, на основе 5 α -холестан-3-она **338** был получен нитроксид стероидного типа **355** в виде смеси изомеров в соотно-

1.8 Спирициклические нитроксиды других типов

В литературе описаны единичные примеры синтезов СНР, гетероциклический парамагнитный остов которых не принадлежит к описанным выше классам, однако эти примеры могут оказаться интересны читателю, в этой связи они были вынесены в отдельную главу.

Так, СНР 1,3-бензоксазинового ряда **366** [122] был получен окислением соответствующего амина **365** в системе $\text{H}_2\text{O}_2/\text{Na}_2\text{WO}_4/\text{Трилон Б}/\text{MeOH}$. Амин **365** [123], в свою очередь, образуется при конденсации *орто*-аминобензилового спирта [124] с циклогексаноном. Нитроксид **366**, хотя и является кристаллическим соединением характерного красного цвета, нестабилен при комнатной температуре, и сохраняется при температуре жидкого азота. Авторам всё же удалось измерить его точку плавления (разложения?) (88°C), а также записать ЭПР-спектр в растворе.



Недавно был получен нитроксильный спирициклический триплетный ($S = 1$) бирадикал родственной гетероциклической системы бензобис(1,3-оксазина) - 1,9-диаза-3,7-диоксаантрацен **374** [63], для которого было отмечено сильное ферромагнитное взаимодействие между парамагнитными центрами при комнатной температуре. Ниже рассмотрена многостадийная схема его синтеза.

4,6-Дибром-изофталат **369**, полученный из 4,6-дибром-*мета*-ксилола **367** в две стадии (окисление перманганатом калия до дикислоты **368** и этерификация метанолом в серной кислоте), был введён в реакцию Pd-катализируемого C-N кросс-сочетания с избытком бензиламина. Последующее восстановительное дебензилирование соединения **370** привело к диамину **371** с высоким выходом. Реакция диаминодиэфира **371** с избытком метилмагнийбромида позволила получить диаминодиол **372** количественно. Интересно, что конденсация **372** с циклогексаноном в присутствии уксусной кислоты приводит к диамину **373** с выходом 34%, в то время как катализ силикагелем в отсутствие органической кислоты и без нагревания позволил повысить выход целевого диамина на этой стадии до 78% [125]. Окислением **373** *мета*-хлорнадбензойной кислотой был получен бирадикал **374** с выходом 30%.

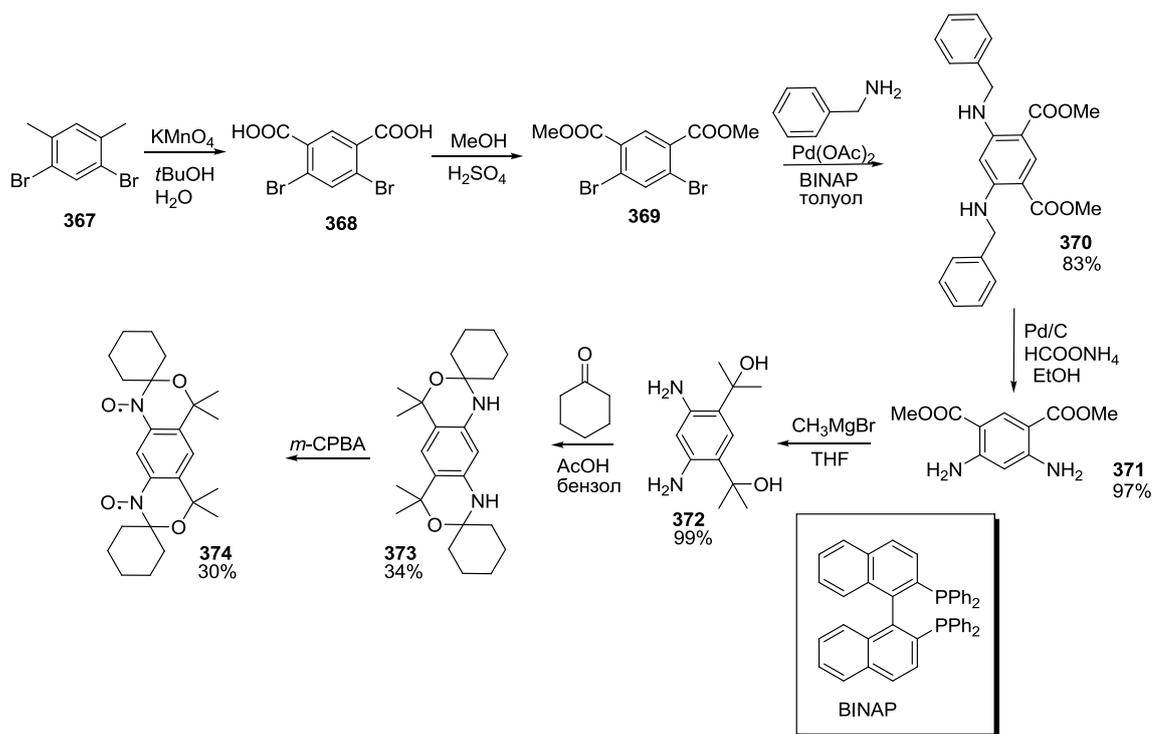


Схема 70

Подобно примеру описанному выше для нитроксидов имидазолидинового ряда (см. главу 1.6. «Имидазолидиновые нитроксиды»), при исследовании реакционной способности 2,2,3,5,5,6-гексаметил-2,5-дигидропиразин-*N,N'*-диоксида **375** был получен интересный СНР ряда тетрагидропиразина **379** [126].

Так, при обработке пиразин-*N,N'*-диоксида **375** фениллитием вследствие металлирования одной из активированных метильных групп, последующая реакция интермедиата с этилбензоатом привела к образованию продукта моноацилирования, кетону **376** с выходом 30%. Взаимодействие последнего с гидроксиламином даёт оксим **377**, который, как оказалось, существует в растворе в равновесии со спироциклической таутомерной формой **378**. Окисление гидроксилитронитрона **378** MnO_2 количественно привело к СНР **379**.

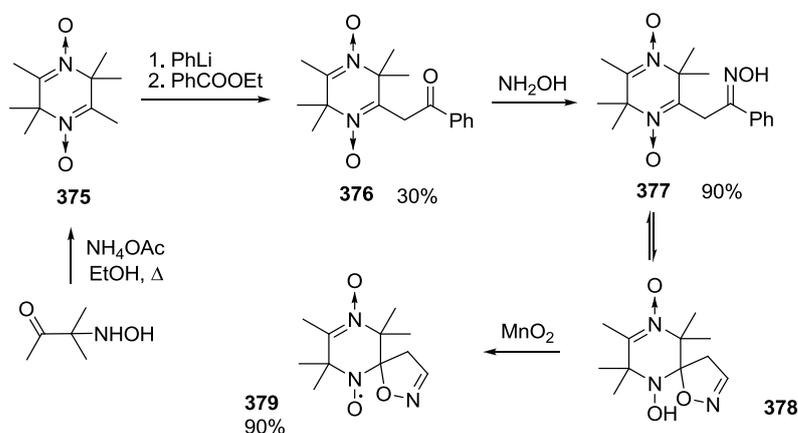


Схема 71

Заключение

Таким образом, в настоящем обзоре мы попытались охватить методы синтеза СНР различных гетероциклических классов, содержащих в своем составе как минимум один атом азота, а также от 0 до 2 атомов кислорода: пиперидиновые, 1,2,3,4-тетрагидрохинолиновые, 9,9'(10*H*,10*H'*)-спиробиакридиновые, пиперазиновые, морфолиновые, пирролиновые, пирролидиновые, 3-имидазолиновые, имидазолидиновые, оксазолидиновые, а также единичные примеры СНР ряда бензоксазина, 1,9-диаза-3,7-диоксаантрацена и пиразина. Получение всех вышеперечисленных типов СНР включает в себя две основные стадии – синтез соответствующего спироциклического пространственно затруднённого амина (или гидроксилamina) и его окисление. Вторая стадия обычно осуществляется путём использования окислителей на основе перекиси водорода или органических пероксидов (в случае с аминами) или путём использования гомогенных или гетерогенных окислителей, таких как MnO_2 , PbO_2 , $Cu(OAc)_2/O_2$ (в случае гидроксилaminов). Как правило эта стадия проходит с высоким выходом и не вызывает больших затруднений. Первая стадия – получение спироциклического амина или гидроксилamina – индивидуальная задача для каждого класса СНР. Ей и была посвящена основная часть обзора.

Большинство приведённых в обзоре СНР были получены в оригинальных статьях с целью их дальнейшего использования в различных областях химии органических парамагнитных материалов.

ГЛАВА 2. СИНТЕЗ СПИРОЦИКЛИЧЕСКИХ МОНО- И БИРАДИКАЛОВ НА ОСНОВЕ 3-ИМИДАЗОЛИНА (обсуждение результатов)

Как уже отмечалось во введении (стр. 3-4), достаточно большое число карбо- и гетероциклических спиросоединений ранее были получены и использованы в качестве строительных блоков при конструировании молекул термотропных ЖК.

В то же время, как было замечено в недавнем обзоре по выбору стратегий для синтеза спироциклов, «несмотря на большое разнообразие синтетических подходов, включающих методы алкилирования, всевозможные перегруппировки, расщепление мостиковых систем, замыкание цикла *gem*-дизамещенных соединений и т.д., ...все указанные методы сталкиваются с проблемой «несовместимости» функциональной группы на той или иной стадии создания спиросоединения и только в некоторых случаях вновь образованная кольцевая система остается с полезной функцией, готовой к дальнейшим синтетическим манипуляциям. Следовательно, существует необходимость создания новых методов для образования спироузла в мягких условиях, что позволило бы дополнительной реакционноспособной группировке быть сохраненной для дальнейших синтетических превращений...» [127].

В этой связи, для получения спироциклических парамагнитных соединений содержащих помимо нитроксильного фрагмента и спироузла, дополнительные функциональные группы, легко трансформируемые в мезогенные остатки¹, требовалось подобрать подходящий синтетический блок на основе полифункционального азотистого основания, удовлетворяющий вышеописанным требованиям и разработать удобные и воспроизводимые синтетические схемы получения целевых нитроксильных радикалов, позволяющие проводить аналогичные превращения для гомологичных серий соединений.

2.1. Spirocyclic nitroxyl radicals of 3-imidazoline with mesogenic substituent at the C-4 heterocycle. Synthesis and crystal structure

Первоначальной целью нашей работы был синтез спироциклических нитроксидов **2** и **3**, содержащих в своём составе только одну мезогенную группу (Рис. 12). На этом этапе нам было важно удостовериться как в способности выбранных нами исходных

¹ Мезогенный остаток (группировка) – функциональный элемент, входящий в молекулу органического соединения, обеспечивающий появление у последнего жидкокристаллических свойств (наличие мезофаз). Для термотропных стержнеобразных ЖК, мезогенными группами являются полярные (донорные и акцепторные) гибкие длинноцепочечные алкильные, алкоксильные, пара-алкокси(бензоилокси)арильные заместители, а также жёсткие и прямые функциональные группы с тройными (C≡C, C≡N) связями, биарилы, бигетарилы и т.д.

соединений образовывать СНР, так и в возможности функционализации последних, проходящей без разрушения парамагнитного ядра.

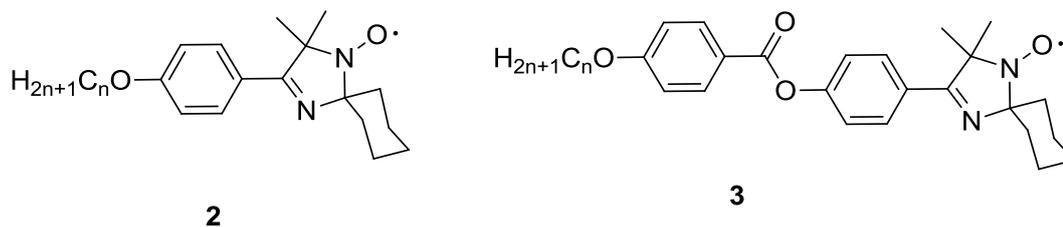


Рис. 12. СНР ряда 3-имидазолина с одной мезогенной группой.

Одним из перспективных подходов к синтезу функциональных радикалов 3-имидазолина является конденсация замещенных алкилароматических 1,2-гидроксиламинокетонов с алифатическими кетонами в присутствии аммиака или ацетата аммония, с последующим окислением промежуточных 1-гидрокси-3-имидазолинов [92, 93]. Вследствие высокой термодинамической устойчивости нитроксильных радикалов имидазолинового ряда [128], мы ожидали, что дальнейшая химическая модификация по имеющейся в бензольном ядре функциональной группе будет проходить без затрагивания радикального центра.

Базовые соединения, необходимые для проведения всех последующих конденсаций – 1,2-гидроксиламинокетоны, содержащие в *para*-положении замещённой арильной группы алкокси-функцию были синтезированы нами в две стадии, включающие алкилирование и последующий гидролиз в концентрированной соляной кислоте соответствующих кетонитронов. Так, многочасовое кипячение исходного доступного нитрона **380** с рядом алкилбромидов в ацетоне в присутствии K_2CO_3 , с хорошим выходом дало *O*-алкилпроизводные фенолов **382a-g**, кратковременное выдерживание которых в концентрированной соляной кислоте в присутствии серного эфира при комнатной температуре позволило получить 1,2-гидроксиламинокетоны **383a-g**. Для синтеза 1,2-гидроксиламинокетона, содержащего в *para*-положении замещённой арильной группы гидрокси-функцию, нитрон **380** обработали солянокислым гидроксиламином, после чего осторожно нейтрализовали полученную солянокислую соль 1,2-гидроксиламинокетона **381** водным аммиаком.

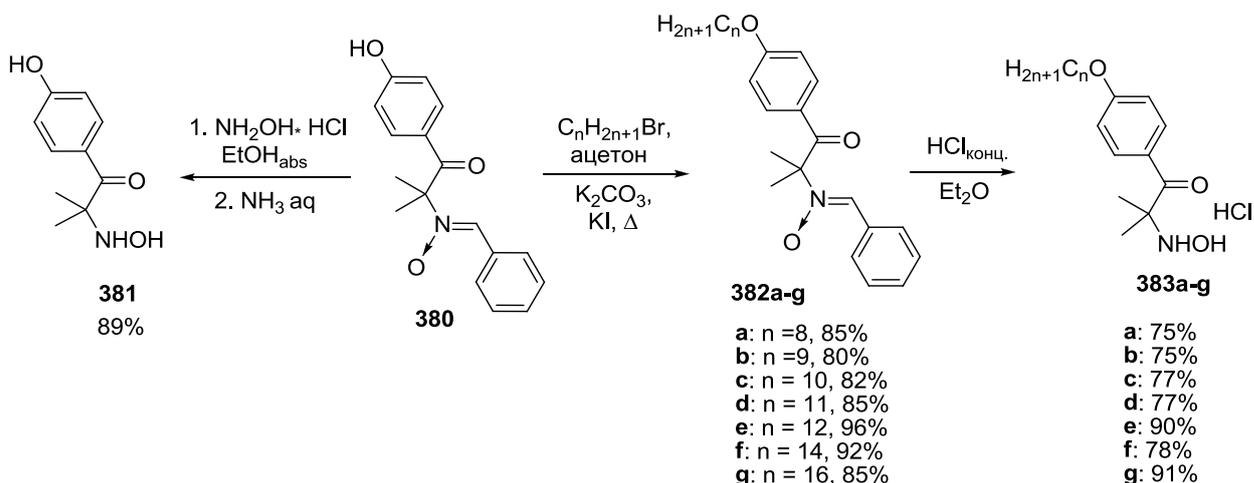


Схема 72

Далее, нагреванием полученных 1,2-гидроксиламинокетонов **381**, **383a,c,e,g**, с циклогексаноном в метаноле в присутствии ацетата аммония были синтезированы 1-гидрокси-3-имидазолины **384**, **385a,c,e,g**, которые после выделения из реакционной смеси без какой-либо предварительной очистки были вовлечены в реакцию окисления с диоксидом марганца в метаноле (в случае соединения **384**) или с периодатом натрия в двухфазной системе хлороформ – вода (в случае соединений **385a,c,e,g**) с образованием соответствующих стабильных нитроксильных радикалов **386** и **2a,c,e,g**. Для получения ацилпроизводных **3a-g**, содержащих в молекуле 4-[4-(алкокси)бензоилокси]фенильную группу, генерировали фенолят-анион нитроксида **386**, с использованием в качестве основания *трет*-бутилата калия, после чего полученный фенолят вводили во взаимодействие с хлорангидридами 4-алкоксибензойных кислот **387a-g**, что позволило получить целевые нитроксиды **3a-g** с выходами 25-73% (Схема 73). Использование в качестве основания триэтиламина существенно понижало выход СНР в вышеописанной реакции. ИК-, ЭПР-спектры и данные элементного анализа всех полученных радикалов хорошо согласуются с предполагаемыми структурами. Так, в ИК-спектрах полученных нитроксидов **3a-g** характерными являются полосы поглощения в области 1730 см^{-1} , отвечающие валентным колебаниям сопряжённой $\text{C}=\text{O}$ группы. В ЭПР-спектрах СНР **2a,c,e,g** и **3a-g** наблюдается триплет с константой СТВ $A_N = 14.56 \text{ Гс}$, типичный для циклических нитроксидов, имеющих алкильные заместители при α -атомах углерода.

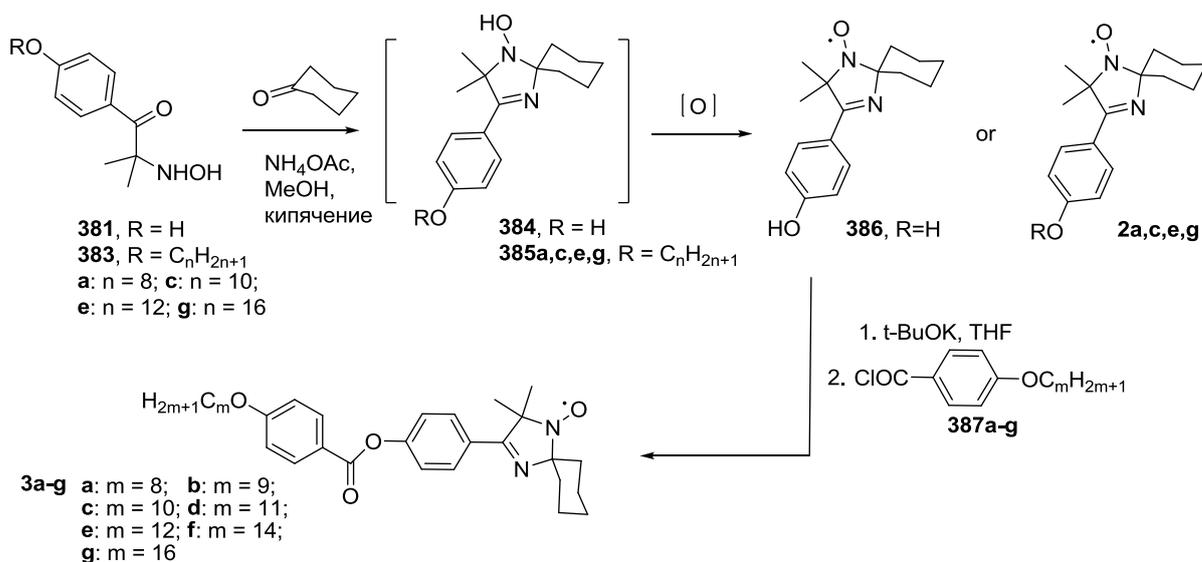


Схема 73

Для нитроксидов **2c** и **3g**, имеющих различные типы мезогенных остатков, был выполнен рентгеноструктурный анализ, строение молекул представлено на рис. 13.

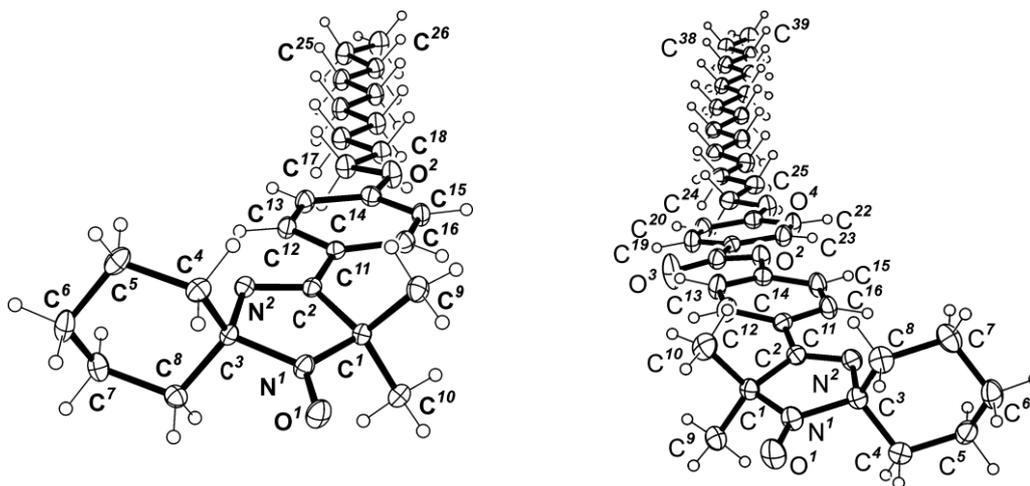


Рис. 13. Молекулярная структура нитроксидов **2c** и **3g** в кристалле.

Установлено, что имидазолиновые циклы в нитроксидах **2c** и **3g** плоские в пределах $\pm 0.023(2)\text{\AA}$ и $\pm 0.025(3)\text{\AA}$, соответственно. Длины связей имидазолинового фрагмента в **2c** и **3g** практически одинаковы и очень близки к соответствующим длинам в 4-фенил-2,2,5,5-тетраметил-3-имидазолин-1-оксильном радикале [129]. Фрагменты циклогексана этих нитроксидов находятся в конформации кресло. Децильная и гексадецильная группы **2c** и **3g** имеют линейное строение, характерное для длинных первичных алкилов, например, *N*-(амино(фенил)метил)-3,4-бис(децилокси)бензамида [130] и 4-(бензилокси)фенил 4-(гексадецилокси)-3-метоксибензоата [131]. В упаковке молекул **2c** и **3g** также наблюдается характерная ассоциация алкильных групп с образованием «алкильных слоёв». В кристалле **3g** - это часто наблюдаемые слои из

параллельных алкильных групп как и в [131], а в кристалле **2c** - слои образованы из крестообразно ориентированных алкильных групп, как в [130].

Таким образом, нами была разработана методика синтеза спироциклических нитроксидов имидазолинового ряда, позволившая получить целевые соединения, содержащие в положении 4 гетероцикла мезогенные заместители двух типов, *para* - алкоксиарильные и *para*- алкокси(бензоилокси)арильные группы [132-135].

2.2 Синтез имидазолиновых спироциклических нитроксильных монорадикалов с двумя мезогенными группировками

В большинстве случаев, для проявления стержнеобразной молекулой жидкокристаллических свойств, необходимо наличие двух мезогенных фрагментов на концах цепи. Кроме того, наличие уникальных магнитоэлектрических свойств было отмечено лишь у парамагнитных ЖК, радикальный фрагмент в которых находился в центре молекулы, внутри так называемого «жесткого ядра» [5]. Поэтому наше дальнейшее исследование было направлено на синтез нитроксильных радикалов ряда 3-имидазолина с двумя мезогенными фрагментами.

2.2.1 Синтез 2,2-диметил-8-{4-[4-(алкокси)бензоилокси]фенил}-3-[(4-додецилокси)фенил]-1,4-диазаспиро[4.5]дец-3-ен-1-оксилов и 2,2-диметил-3,8-бис{4-[4-(алкокси)бензоилокси]фенил}-1,4-диазаспиро[4.5]дец-3-ен-1-оксилов

4'-Циклоалкановый фрагмент, сочленённый с 4-арилзамещённой группировкой, является весьма популярным строительным блоком, часто встречающимся в структуре нематических и смектических ЖК [136].

Несмотря на то, что известно большое количество примеров соединений, обладающих ЖК-свойствами, не являющихся при этом идеальными каламитиками [136], в своей работе мы стремились к выбору такого соединения, которое бы удовлетворяло требованию стержнеобразности. С целью проверки возможности выполнения этого условия, был проведён конформационный анализ модельных диастереомерных соединений **A** и **B**, содержащих в своём составе 4'-циклоалкановый фрагмент, сочленённый с 4-арилзамещённой группировкой, с помощью программы MOPAC 2009, методом MNDO/PM6. Поскольку модельные структуры с длинными алкильными цепочками имеют слишком много конформеров, задачу упростили рассмотрением случая $Alk = CH_3$. Результаты конформационного анализа приведены в Табл. 4 и на Рис. 14.

Молекулы спироциклических имидазолинов **A** и **B** являются конформационно гибкими (диапазон энергий представленных конформеров менее 1 ккал/моль), но макроструктура (степень стержнеобразности) в пределах каждого конформационного набора очень близка.

Так, по данным конформационного анализа, молекула спиросоединения **A** имеет бананообразную (bent-core) форму, в то время как структурный изомер **B** наилучшим образом удовлетворяет требованиям стержнеобразности. В этой связи синтез СНР ряда имидазолина, содержащих в составе 4'-циклогексановый фрагмент, сочленённый с 4-арилзамещённой группировкой представлялся перспективным с точки зрения получения парамагнитных ЖК-каламитиков.

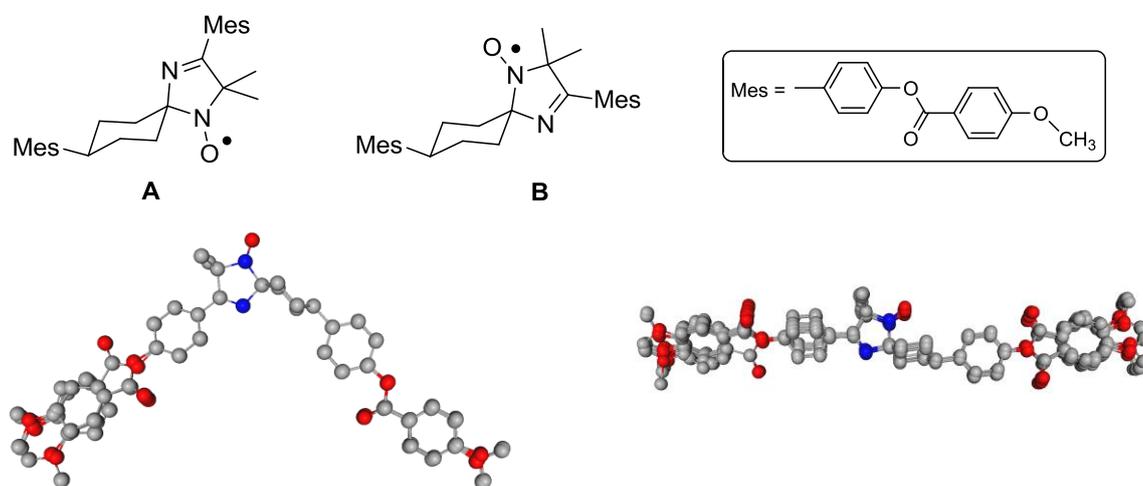


Рис. 14. Суперпозиции диастереомерных модельных соединений **A** (слева) and **B** (справа).

Таблица 4. Конформационный анализ молекул **A** и **B**.

Соединение	Количество обнаруженных конформеров ^a	Диапазон теплот образования (ккал/моль)
A	42	-145.1 ÷ -144.7
B	22	-145.8 ÷ -145.2

^a Для всех соединений имеются также конформеры, в которых ароматические кольца заместителя R не лежат в одной плоскости; их энергии на несколько ккал/моль выше, они не принимались во внимание.

Конденсация коммерчески доступного 4-(4-гидроксифенил)циклогексанона **388** с 1,2-гидроксиламинокетонами **381**, **383e** ($n = 12$) в насыщенном аммиаке метаноле при комнатной температуре привела к образованию 1-гидрокси-3-имидазолинов **389** и **390** с выходами 97 и 70%, соответственно. Пространственное строение имидазолинов **389** и **390** определяется конформацией циклогексанового фрагмента спиросоочленённого с имидазолиновым циклом, т.е. в данном случае взаимным расположением нитроксильного

фрагмента и арильной группы. 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 позволяет приписать им аксиальное расположение, а 4-гидроксифенильным заместителям – экваториальное. Однако, установление конфигурации гетероцикла, спиросоочлененного с циклогексаном, представляет собой нетривиальную задачу (в частности, ввиду отсутствия спектральных данных для второго возможного стереоизомера, сравнение с которым на основании литературных закономерностей позволило бы приписать молекуле **389** однозначное строение). Для решения возникшей задачи мы использовали информацию, полученную из NOESY и ROESY спектров, записанных для имидазолина **389**, а также данные квантово-химических расчётов для возможных конформеров обоих стереоизомеров этого соединения.

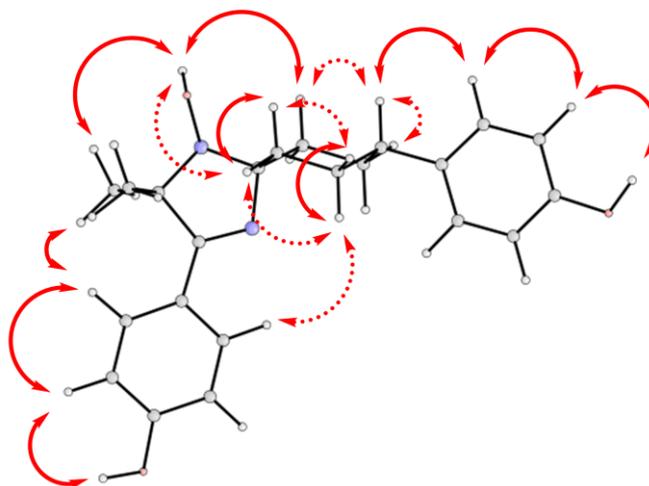


Рис. 15. Структура основного *транс*-конформера **389** по данным квантово-химических расчетов. Красными стрелками показаны ROESY кросс-пики; непрерывными стрелками показаны сильные эффекты, прерывистыми – слабые.

В результате выполненных расчётов, для каждого из стереоизомеров было найдено по 13 конформеров (без учета хиральности твист-форм и sp^3 -атома азота в имидазолиновом цикле), соответствующих различным конформациям циклогексанового кольца, а также пространственному расположению ароматических заместителей и гидроксильных групп (см. Рис. 17). Полученные данные позволяют заключить, что экваториальное расположение N-OH-группы гетероцикла выгоднее примерно на 2 ккал/моль по сравнению с её аксиальным расположением (на уровне теории DFT). Сравнение энергетических уровней основных конформеров с данными ROESY позволяют идентифицировать соединение **389** как *транс*-изомер. Проведя аналогию с дигидроксипроизводным **389** можно предположить, что и моноалкоксизамещённый

имидазолин **390** также является *транс-е-е*-изомером. Аналогичное пространственное расположение заместителей для 8-(4-гидроксифенил)-2,4-диоксо-1,3-дiazаспиро[4.5]декана (см. Рис. 16) недавно было однозначно установлено в работе Серрано (*Serrano*) и др. [137].

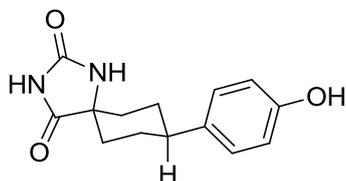


Рис.16. 8-(4-Гидроксифенил)-2,4-диоксо-1,3-дiazаспиро[4.5]декан.

Таким образом, конденсация 1,2-гидроксиламинокетонов с 4-(гидроксифенил)циклогексаноном в насыщенном аммиаке метаноле проходит исключительно стереоселективно и приводит к образованию продукта термодинамического контроля – изомера **A**-типа.

Окисление *N*-гидроксиимидазолинов **389**, **390** двуокисью марганца в смеси хлороформ-метанол привело к образованию соответствующих радикалов **391** и **392** с выходами 70 и 88%, соответственно. После обработки нитроксидов **391** и **392** основанием, *трет*-бутилатом калия, полученный фенолят анион вводили в реакцию с хлорангидами 4-алкилоксибензойных кислот, что позволило получить целевые нитроксиды **4a-g** и **5a-g**.

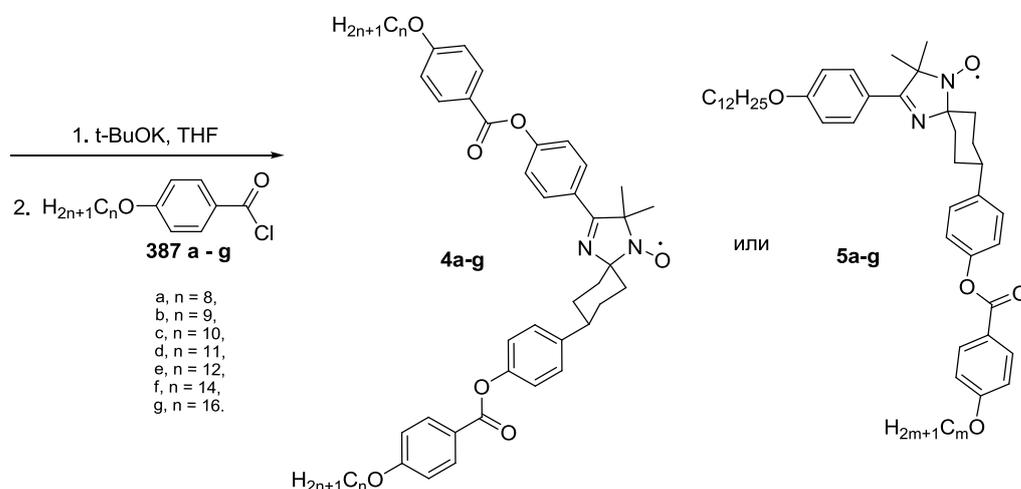
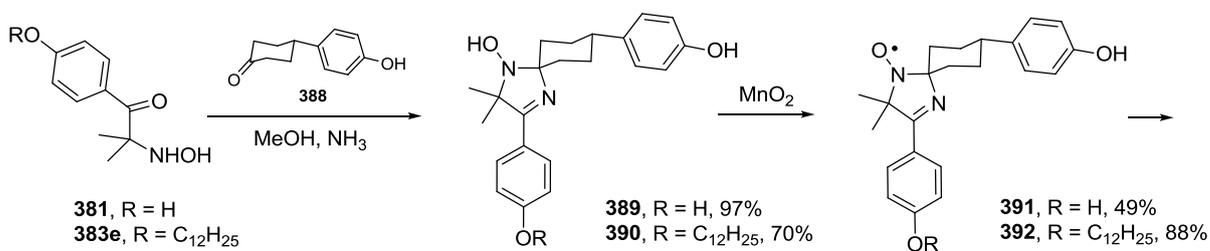


Схема 74

На основании ИК- и ЭПР спектров, а также данных элементного анализа всем выделенным радикалам были приписаны предполагаемые структуры. Так, в ИК-спектрах полученных СНР **4a-g** и **5a-g** характерными являются интенсивные полосы поглощения в области 1730 см^{-1} , отвечающие валентным колебаниям сопряжённой C=O группы. Спектр ЭПР этих радикалов представляет собой триплет с соотношением интенсивностей 1:1:1, константа сверхтонкого взаимодействия (КСВ) $a_N = 14.55\text{ Гс}$, $g_{\text{iso}} = 2.0058$.

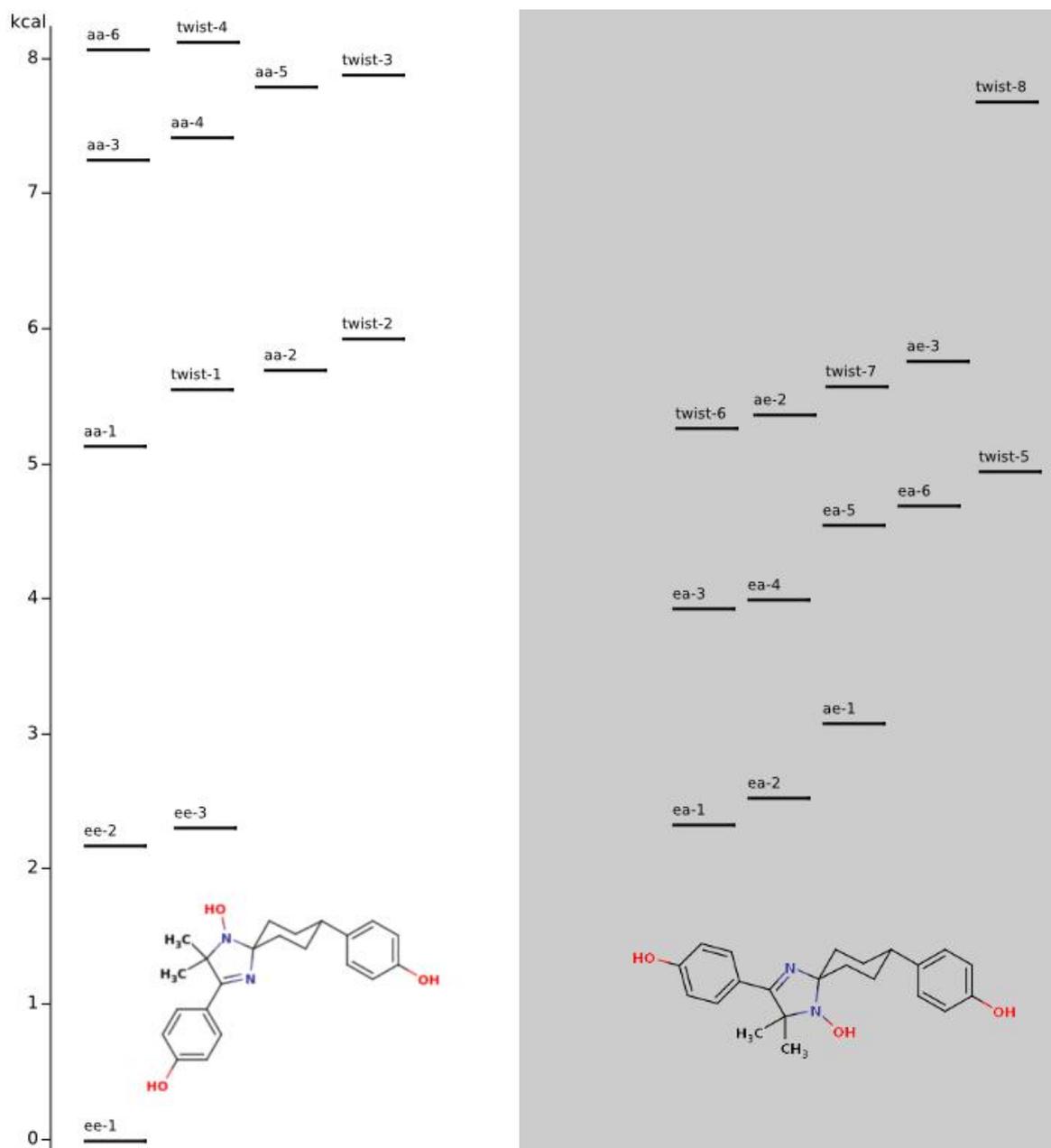


Рис. 17. Результаты конформационного анализа соединения **389**. Первая буква в обозначении уровней соответствует конфигурации (в терминах аксиального или экваториального расположения) 4-гидроксифенильного заместителя, вторая – NOH группы. Для хиральных твистовых конформеров отображен один из возможных энантиомеров. Визуализация результатов расчета (а также структуры и энергии) доступны для просмотра на сервере НИОХ СО РАН [138].

Для получения нитроксида **395**, содержащего две различные бензоилалкоксильные мезогенные группировки, было проведено последовательное ацилирование двух фенольных групп различными карбонильными реагентами. Для этого радикал **391** вначале обработали одним эквивалентом *tert*-бутилата калия и затем одним эквивалентом хлорангирида 4-октилксибензойной кислоты **387a**, при этом с выходом 28% был получен продукт моноацилирования - нитроксид **393**.

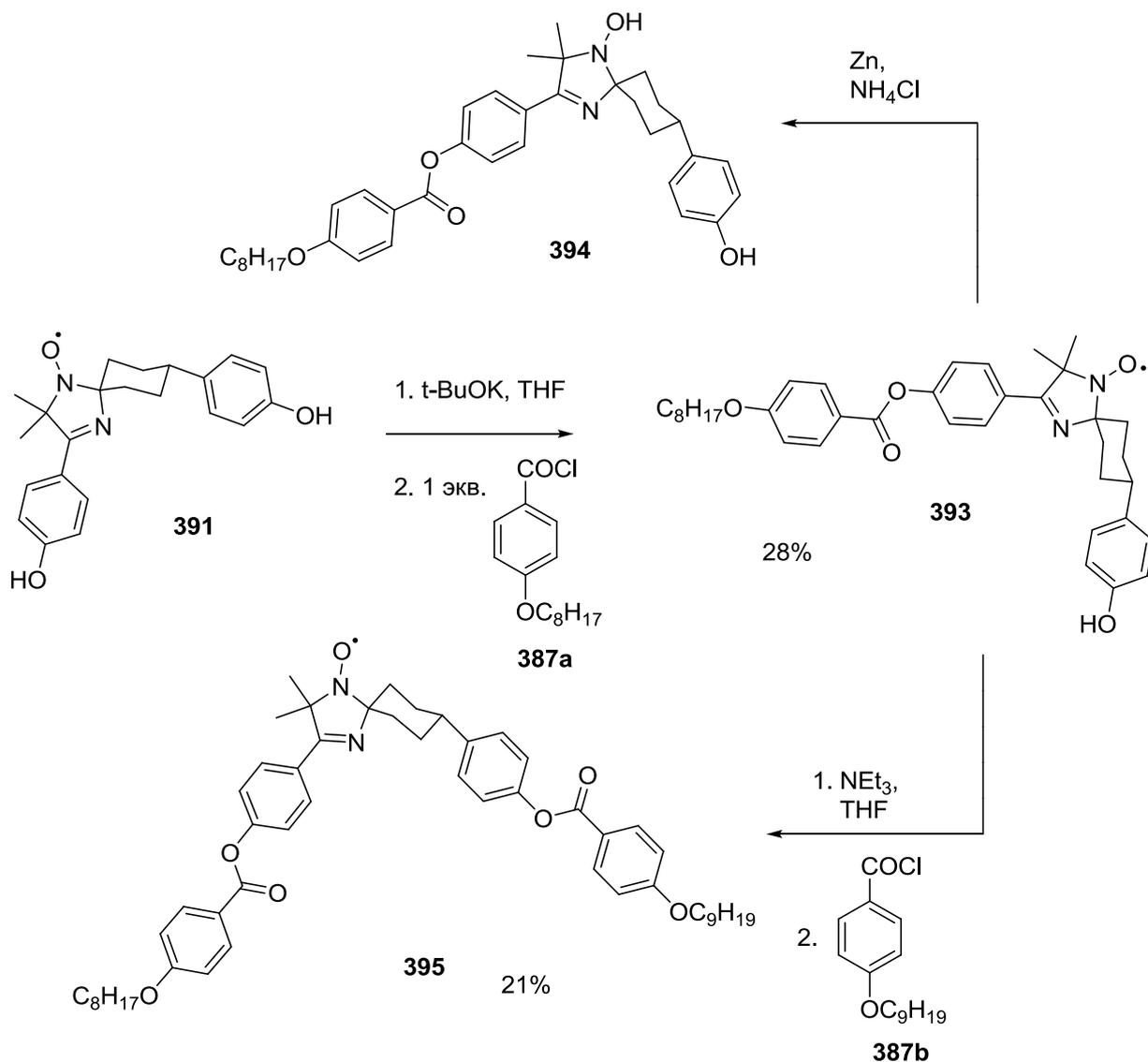


Схема 75

В реакционной смеси также присутствовали побочный продукт диацилирования **4a** и исходный радикал **391**, которые были отделены от моноацильного соединения **393** хроматографией на силикагеле. С целью подтверждения структуры промежуточного нитроксида **393**, последний был восстановлен в системе Zn/NH₄Cl до диамагнитного имидазолина **394**. Сопоставление спектров ЯМР ¹H и ¹³C соединений **394** и **389** позволило приписать имидазолину **394** структуру, предложенную нами для соединения **394** на схеме

75 и подтверждающую ацилирование по более кислой фенольной группировке. Взаимодействие нитроксида **394** с хлорангидридом 4-нонилоксибензойной кислоты привело к целевому радикалу **395**, содержащему два различных бензоилалкоксильных мезогенных фрагмента с выходом 21%.

Таким образом, на основе конденсации 1,2-гидроксиламинокетонов с 4-(4-гидроксифенил)циклогексаноном был разработан метод синтеза спироциклических нитроксидов типа **4** и **5**, содержащих две различные и одинаковые мезогенные группировки. Показано, что реакция образования спироузла происходит стереоселективно и приводит к образованию продукта термодинамического контроля - изомера, в котором *para*-гидроксифенильная группа и N-O фрагмент гетероцикла занимают экваториальное расположение [139, 140].

2.2.2 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

В предыдущей главе нами было показано, что конденсация 1,2-гидроксиламинокетонов с 4-(4-гидроксифенил)циклогексаноном в насыщенном аммиаке метаноле приводит к образованию единственного изомера, продукта термодинамического контроля, в котором *para*-гидроксифенильная группа и N-OH фрагмент гетероцикла занимают экваториальное расположение. Из литературных данных известно, что конформационная энергия фенильного заместителя, присоединённого к циклогексану, составляет величину ~ 2.8 ккал/моль [141], в то время как для гидроксигруппы эта величина составляет ~ 0.6 ккал/моль [141]. Поэтому, в случае замены 4-(4-гидроксифенил)циклогексанона на 4-гидроксициклогексанон следует ожидать образования двух диастереомерных имидазолинов, гидроксигруппа в которых может занимать как экваториальное, так и аксиальное положение.

Действительно, взаимодействием *O*-алкилированных 1,2-гидроксиламинокетонов **383a,c,e-g** с 4-гидроксициклогексаноном [142] в насыщенном аммиаке метаноле с последующим окислением промежуточного 1-гидроксиимидазолина двуокисью марганца в MeOH были получены НР **396a,c,e-g**, с суммарными выходами 43-52% в виде смеси диастереомеров.

В процессе подбора оптимальных условий ацилирования вторичной гидроксильной группы в нитроксиде **396f** нами 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 **6**, конверсия радикала **396f** в этих условиях не наблюдается. Лишь только проведение ацилирования в условиях реакции *Мицунобу* (*Mitsunobu*) [143] позволило получить целевые нитроксиды **6a,b** с выходами 39% в виде смеси диастереомеров, которую затем подвергли хроматографическому разделению методом препаративной ТСХ на силикагеле, выделив индивидуальные изомерные нитроксиды *цис-6a,b* и *транс-6a,b* в соотношении 2.3:1.0.

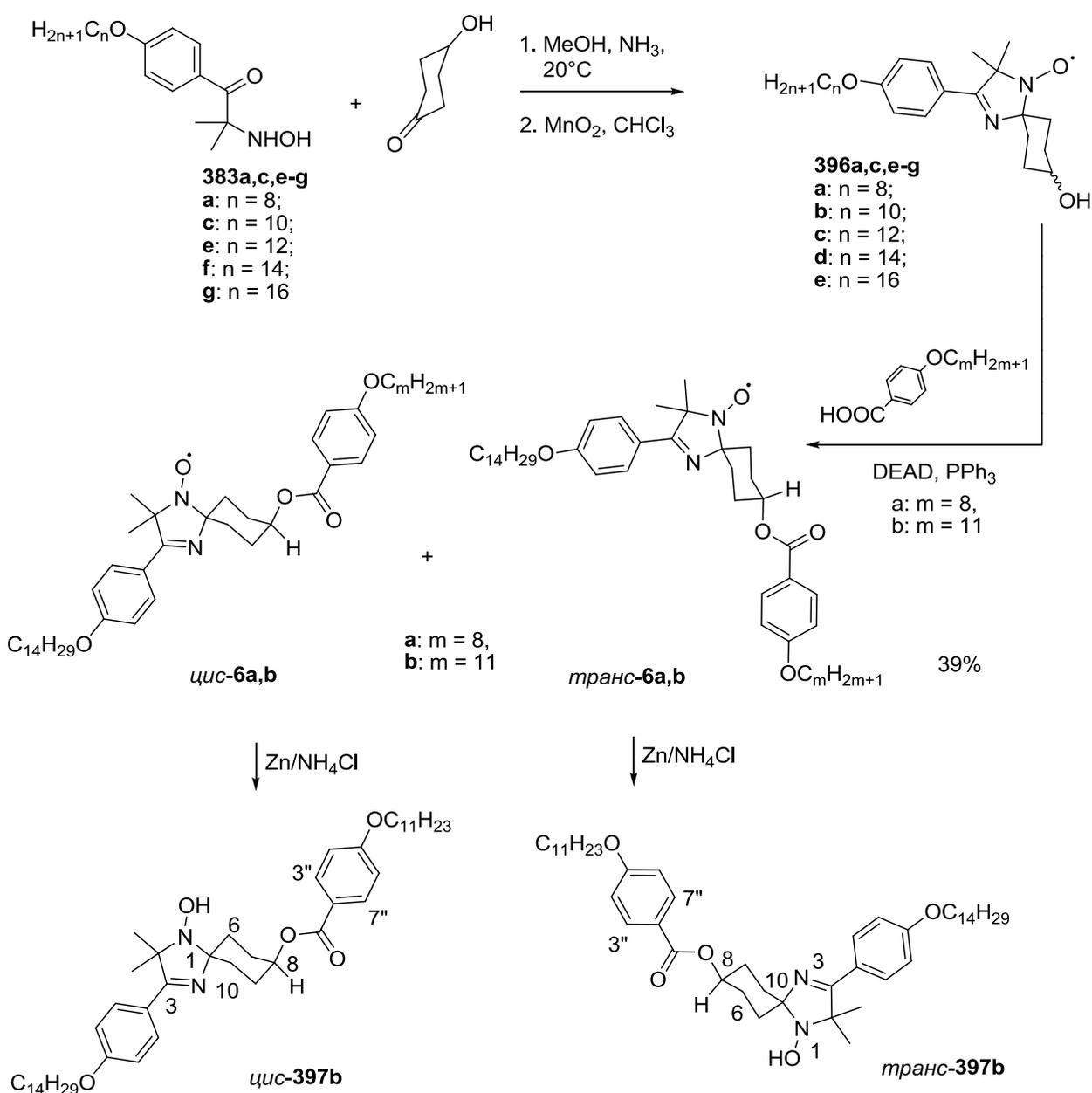


Схема 76

Вследствие высокой липофильности полученных СНР нам не удалось вырастить приемлемые кристаллы для проведения рентгеноструктурного исследования, поэтому для доказательства структуры и определения стереохимического строения оба изомерных нитроксида *цис-6b* и *транс-6b* были восстановлены в системе Zn/NH₄Cl до соответствующих диамагнитных *N*-гидроксипроизводных *цис-397b* и *транс-397b*.

Сtereохимия соединений **397b** была определена на основании анализа их спектров ЯМР с учетом вкладов достаточно большой конформационной энергии имидазолинового фрагмента, составляющей по данным расчета 2.1 ккал/моль [144] (в пользу экваториального расположения группы NOH) и небольшой – ацильного остатка (~ 0.7-0.8 ккал/моль [145, 146]). Основному диастереомеру **397b** было приписано строение *цис*-изомера. Так, в его спектре ЯМР ¹H протон при атоме углерода C-8 не имеет характерных аксиально-аксиальных констант, что подразумевает его экваториальное расположение, также подтверждающееся наличием соответствующего кросс-пика в спектрах ROESY/NOESY между аксиальными протонами H(6,10) и протонами ароматического кольца H(3",7"), что возможно только для аксиального расположения ацильного заместителя.

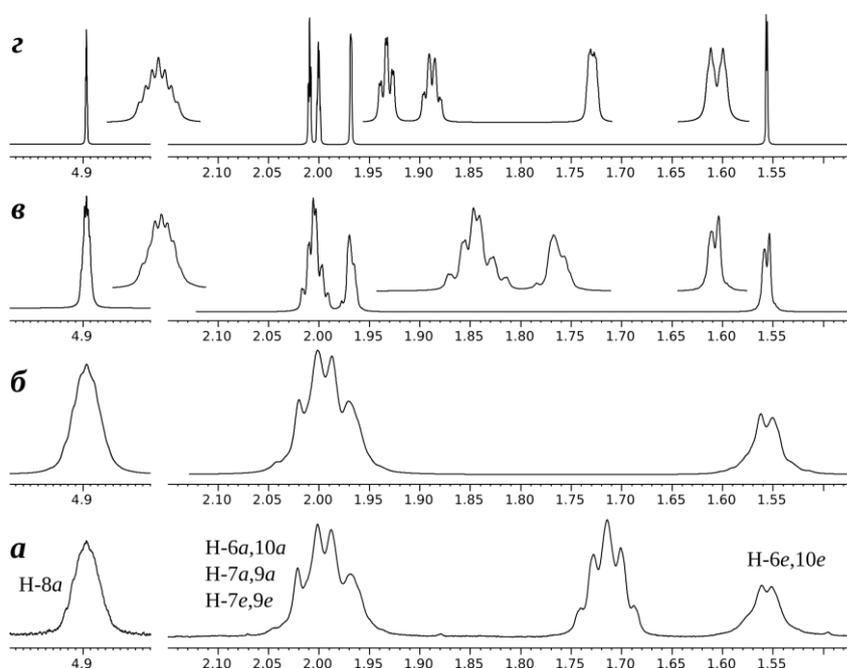


Рис. 18. Фрагменты спектров ЯМР ¹H соединения *транс-397b*, содержащие сигналы циклогексанового кольца: а) экспериментальный спектр 500.13 МГц б) симулированный спектр 500.13 МГц. Для большей наглядности показана симуляция рассматриваемой спиновой системы с теми же параметрами как и б), но в более высоком поле в) 2000 МГц г) 10000 МГц.

В спектрах минорного соединения **397b** протоны циклогексанового кольца проявляются в виде сильно-связанной спиновой системы, вследствие чего необходимые константы были получены путем симуляции спектров (Рис. 18). Это соединение было

отнесено к *транс*-изомеру на основании наличия у протона Н(8) аксиально-аксиальных констант, что говорит об его аксиальном расположении, и, соответственно, экваториальном местоположении ацильного заместителя.

С целью получения нитроксильного радикала **398**, содержащего фенольную и вторичную гидроксильные группы, в качестве стартового соединения был использован 1,2-гидроксиламинокетон **381**. Конденсация последнего с 4-гидроксициклогексаноном в присутствии ацетата аммония и последующее окисление MnO_2 промежуточного 1-гидроксиимидазолина без его выделения и очистки привели к нитроксиду **398** с выходом 36%. При увеличении загрузок в описанной реакции с 1 до 10 ммоль выход радикала **398** уменьшался до 8-10%.

Для наработки радикала **398** в количествах, позволяющих рассматривать его в качестве синтетического блока, был применен модифицированный подход, заключающийся в использовании бензильной защиты фенольной группы. Для этого нитрон **380** подвергли реакции алкилирования с $VnCl$ и далее, действием концентрированной соляной кислоты на бензилпроизводное **399** был получен 1,2-гидроксиламинокетон **400** с выходом 85%. Его конденсация с 4-гидроксициклогексаноном и окисление полученного имидазолина двуокисью марганца в хлороформе привели к нитроксиду **401** с выходом 41%. Дебензилирование радикала **401** гидрированием на палладиевом катализаторе неизбежно сопровождалось побочным процессом восстановления N-O фрагмента до гидроксиламина. Окисление полученного имидазолина MnO_2 в метаноле привело к целевому нитроксиду **398** 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 нитроксида **398** был выбран именно этот синтетический путь.

Двойное ацилирование нитроксида **398** *n*-нонилоксибензойной кислотой в условиях реакции *Мицунобу* дало диастереомерную смесь радикалов **7** с выходом 41% (Схема 77). Хроматографическое разделение полученной смеси методом препаративной ТСХ на силикагеле позволило выделить индивидуальные изомеры *цис*-**7** и *транс*-**7** в соотношении 2.8:1.0. Для установления стереохимии полученных нитроксилов **7**, каждый из изомеров был восстановлен в системе Zn/NH_4Cl до соответствующего диамагнитного *N*-гидроксипроизводного *цис*-**402** и *транс*-**402**, строение которых было установлено аналогично соединениям **397b**, на основании анализа их спектров ЯМР 1H и ^{13}C .

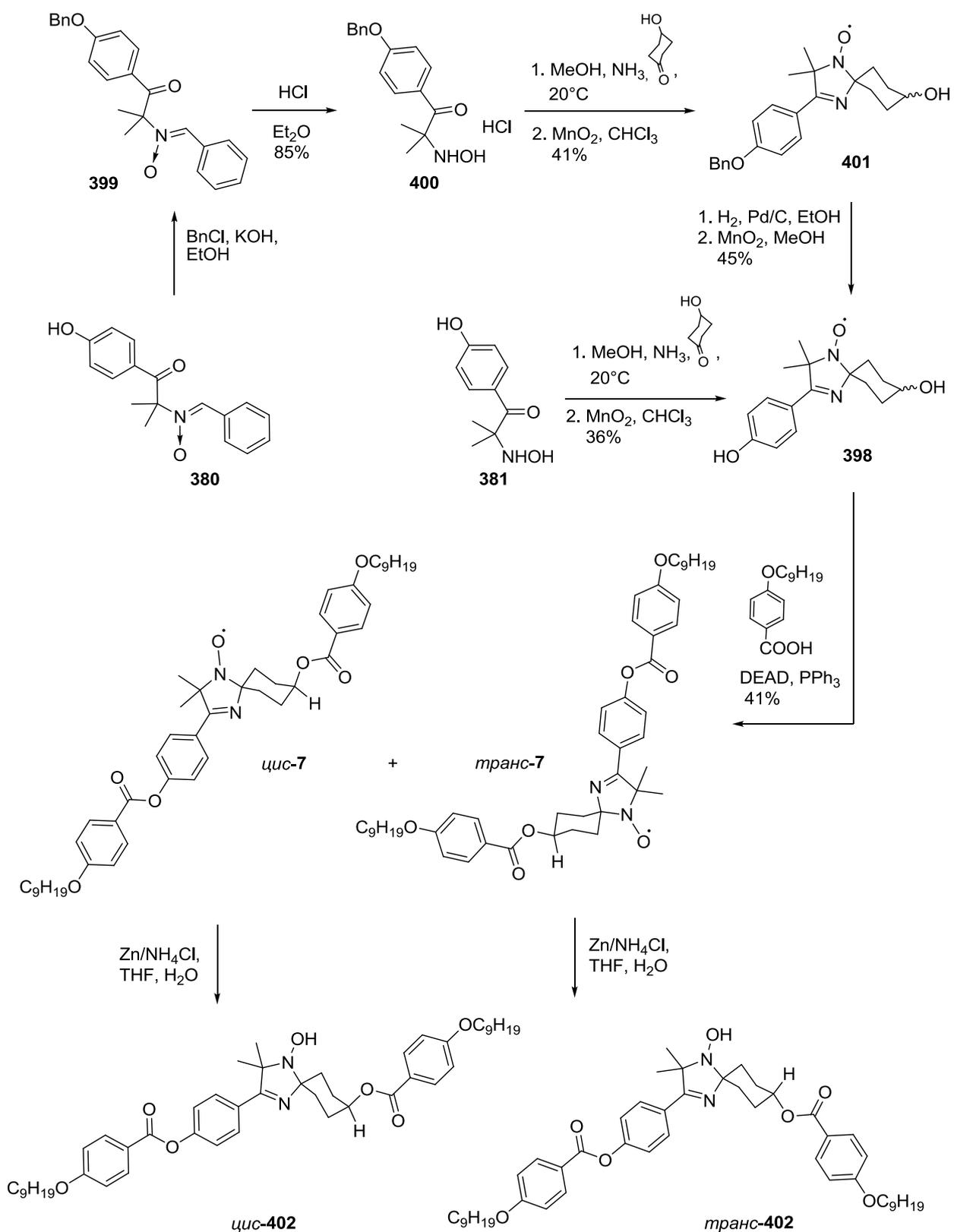


Схема 77

Таким образом, продемонстрирована перспективность использования 4-гидроксициклогексанона в синтезе бифункциональных СНР ряда 3-имидазолина, и разработан подход к получению диастереомерных нитроксильных радикалов, содержащих

к успеху. Так, при выдерживании реакционной смеси даже при комнатной температуре от нескольких часов до нескольких суток, наблюдается образование сложной смеси неидентифицированных бесцветных и окрашенных продуктов, очевидно, являющейся результатом более сложных превращений, нежели две последовательные конденсации.

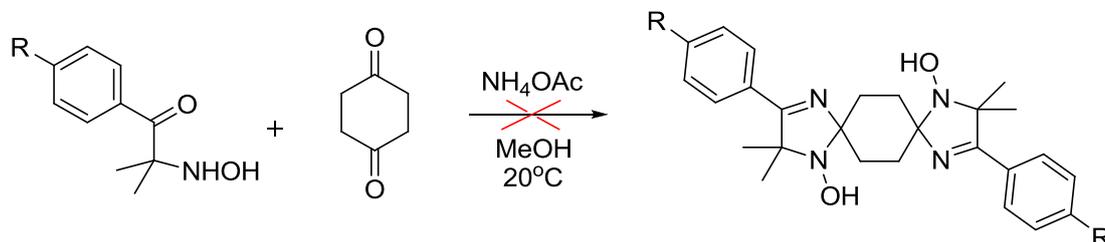
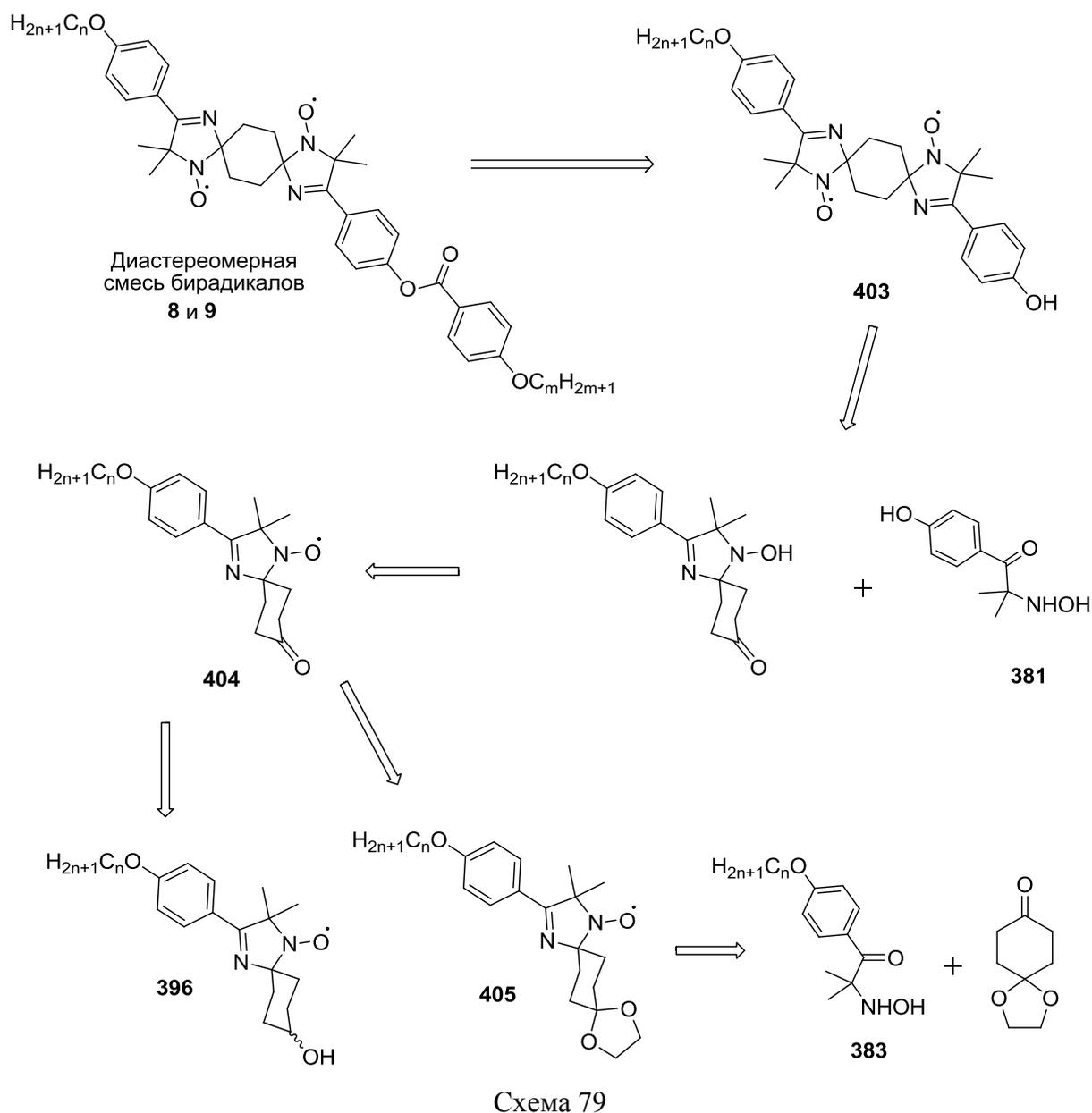


Схема 78

С другой стороны реализация подобной “симметризации” ограничивала бы спектр получаемых СНР и не давала бы возможности конструирования молекул с различными функциональными (мезогенными) группами. В этой связи, потребовалось разработать многостадийную синтетическую схему получения спироциклических бирадикалов, чему, и посвящена следующая глава исследования.

2.3.1 Ретросинтетический анализ спироциклических бирадикалов 8, 9

Ретросинтетический анализ схемы получения целевых динитроксилов, содержащих алкоксильную и бензоилалкоксильную мезогенную группировки **8**, **9** приводит к бирадикалам **403** с одной гидроксигруппой. Последние, в свою очередь, могут быть получены путём конденсации диамагнитных производных нитроксилов **404**, имеющих в составе кетонную группу, с 1,2-гидроксиламинокетонами **381** и последующим окислением до динитроксида соответствующих промежуточных спиро-бис(имидазолинов). Путь к ключевым кетопроизводным **404** заключается либо в окислительной трансформации СНР **396**, содержащих в 4-м положении циклогексанового ядра гидроксигруппу, синтез которых описан в этой работе (см. гл. 2.2.2, стр. 69), либо в гидролизе диспиродидоксолановых производных **405**, полученных конденсацией 1,2-гидроксиламинокетонов **383** с защищённой формой 1,4-циклогександиона.



2.3.2 Spirocyclic nitroxides, containing a keto group

For the synthesis of key intermediates of the scheme above - spirocyclic nitroxides **404**, the approach, consisting in the use of a 1,4-cyclohexanedione protected by one carbonyl group at the first stage of synthesis, was tested. For this, as a carbonyl reagent, a diacetal fragment of 1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-one, obtained by a literature method [142], was used. Its condensation with a series of 1,2-hydroxyamino ketones in saturated ammonia in methanol gave the corresponding 1-hydroxyimidazolines, which were smoothly oxidized to nitroxides **405a,c,e,f**, **406** with lead dioxide in chloroform.

For the removal of the diacetal protection from the obtained nitroxides **405a,c,e,f** we tested the following frequently used in organic synthesis

системы: а) Py^+OTs^- , ацетон, вода, кипячение; б) $\text{TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$, 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 **404a,e** с выходами 17% (для $n = 8$) и 12% (для $n = 12$); в то время как с Py^+OTs^- и $\text{TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ реакция шла очень медленно, с попутным образованием побочных продуктов, при этом желаемый нитроксид **404** образовывался с очень низким выходом (~3-5%). В случае использования концентрированной серной кислоты, реакция приводила только к осмолению исходного СНР **405**, выделить желаемый продукт в этом случае не удалось. Последнее неудивительно, поскольку производные 3-имидазолина не отличаются высокой гидролитической стабильностью, особенно в присутствии сильных кислот. Резюмируя сказанное, нам не удалось подобрать удовлетворительные условия для снятия диоксолановой защиты с нитроксида **405** с приемлемым выходом.

В этой связи мы обратили своё внимание на поиск реагентов для селективного окисления нитроксидов **396**, 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 соединений **396**, эффективно действующий в неполярных средах.

Окисление нитроксидов **396**, содержащих в 4-м положении циклогексана вторичную гидроксифункцию, пиридинийхлорхроматом (РСС) в CH_2Cl_2 , привело к кето-производным **404** лишь с весьма умеренными выходами (~ 30%). Поскольку СНР **404** являются ключевыми синтетическими блоками в нашей схеме, очевидно, что для их получения в достаточном количестве необходимо было существенно улучшить стадию трансформации спироциклоалканола в спироциклоалканон.

Основным недостатком метода, использующего окисление субстрата РСС, 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 **396** необходимо было подобрать окислитель с более высоким Red/Ox потенциалом. Использование в качестве такового реагента *Десса-Мартина* (*Dess–Martin periodinane*, DMP) [150], взятого в трёхкратном избытке, в присутствии *трет*-бутилового спирта в хлористом метиле, позволило получить целевые радикалы **404a,c,e-g** с приемлемыми выходами (66-71%), вполне удовлетворительными для наработки нитроксидов **404** в количествах, необходимых для осуществления их дальнейших превращений. Интересно отметить, что похожим поведением отличаются и другие циклические нитроксиды, имеющие высокую степень экранированности N-O фрагмента.

Так, Райка (*Rajca*) и др. показали, что эффективное окисление вторичной гидроксильной группы в 4-гидрокси-2,2,6,6-тетраэтилпиперидин 1-оксиде, приводящее к полной конверсии стартового соединения происходит только с использованием DMP, при этом соответствующий кетонитроксид был выделен с выходом 60-82% [65].

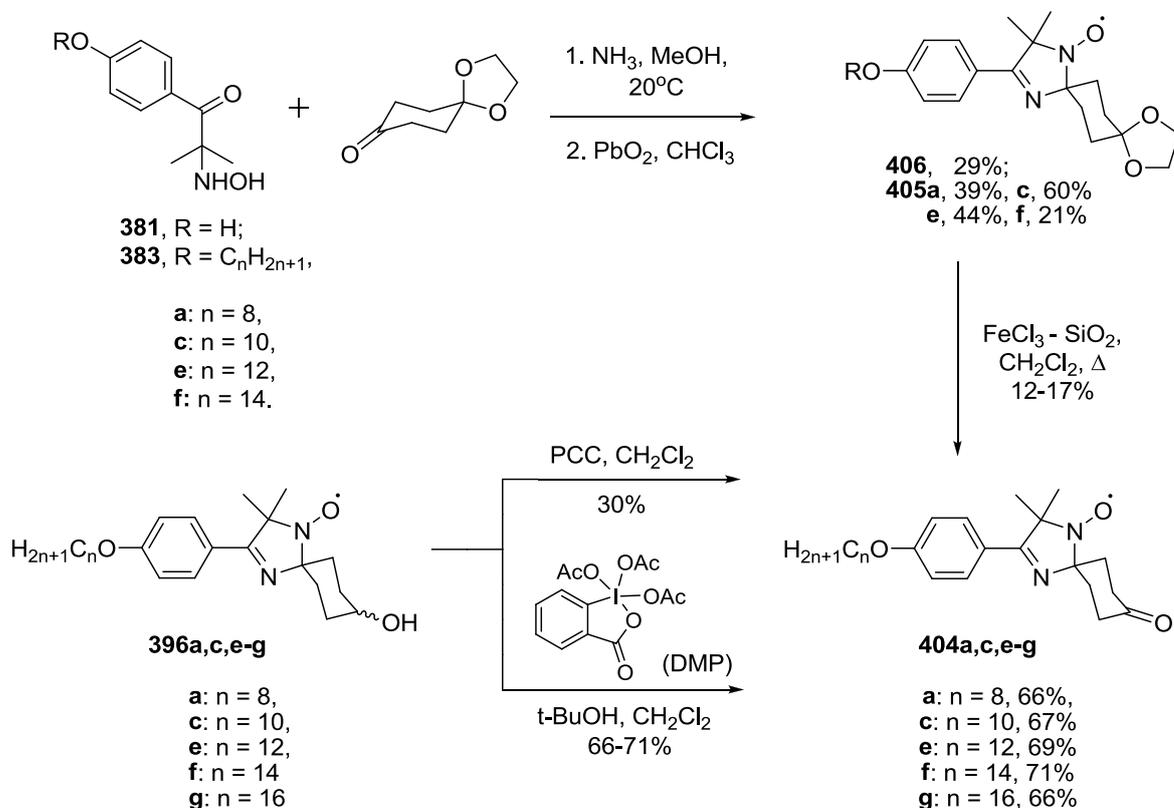


Схема 80

2.3.3. Диспироциклические бирадикалы ряда 3-имидазолина

Поскольку нитроксильные радикалы представляют собой довольно сильные окислители [151], проведение конденсации полученных кетопроизводных **404** с 1,2-гидроксиламинокетонами становится невозможным, вследствие быстрой трансформации последних до нитрокетонов. Поэтому, для успешного получения диспироциклических производных, радикал **404a** был предварительно восстановлен в системе Zn/NH₄Cl в инертной атмосфере до соответствующего гидроксиламина **407**, который далее был вовлечен в реакцию конденсации с 2-(гидроксиламино)-1-(4-гидроксифенил)-2-метилпропан-1-оном **381** в насыщенном амиаком метаноле при комнатной температуре. Окисление промежуточного имидазолина (без предварительной стадии выделения его из реакционной смеси, очистки и идентификации) двуокисью марганца привело к бирадикалу **403**, полученному в виде смеси 2-х диастереомеров. Суммарный выход данного трёхстадийного превращения (восстановление радикала – конденсация – окисление до бирадикала) составил 36%. Дальнейшее ацилирование смеси динитроксидов

403 хлорангидридом 4-ундецилоксибензойной кислоты привело к бирадикалам **8** и **9**, которые были выделены в качестве индивидуальных изомеров методом колоночной хроматографии, их суммарный выход составил 56%. Очевидно, реакция конденсации 1,2-гидроксиламинокетона **381** с диамагнитным кетопроизводным **407** является стереоселективной, поскольку изомерные нитроксиды **8** и **9** были получены в соотношении 3.75:1.

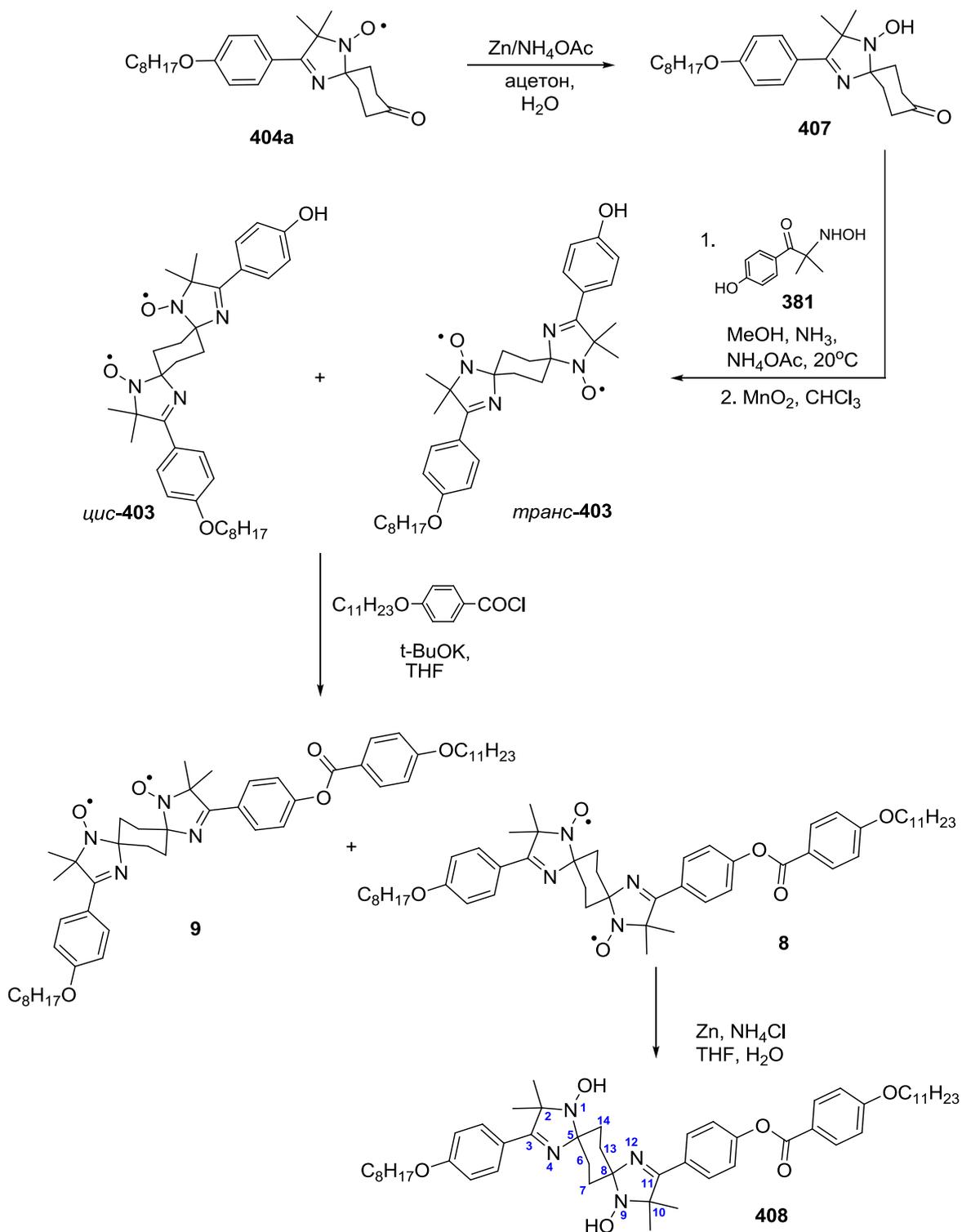


Схема 81

ЭПР-спектр первого радикала представляет собой триплет на фоне широкого пика. В спектре второго радикала хорошо видны усредненные бирадикальные компоненты, свидетельствующие о заметном обменном взаимодействии 2-х неспаренных электронов. В ИК-спектрах нитроксидов **8** и **9** наблюдаются полосы поглощения в области 1735 см^{-1} , соответствующие валентным колебаниям C=O группы сложноэфирного фрагмента. Атомный состав полученных нитроксидов **8** и **9** хорошо согласуется с данными элементного анализа.

С целью подтверждения структуры бирадикала **8** и установления его пространственного строения, было проведено восстановление этого соединения в системе Zn/NH₄Cl до диамагнитного бис(гидроксиламинового) производного **408**. Строение последнего было установлено с использованием спектроскопии ЯМР. Так, сигналы атомов углерода C-(6,7,13,14) в спектрах ЯМР ¹³C циклогексанового кольца практически совпадают, что так же справедливо и для сигналов аксиальных и экваториальных протонов, относящихся к этим положениям, которые проявляются в спектрах ЯМР ¹H в виде отдельных мультиплетов (сигналы аксиальных протонов сгруппированы все вместе, и экваториальных – тоже все вместе). Это свидетельствует о “локальной” симметрии циклогексанового кольца и говорит в пользу *транс*-расположения заместителей. Дополнительно, такая конфигурация подтверждается также данными ROESY спектра, в котором наблюдаются NOE кросс-пики между протонами обоих ароматических заместителей H-(2',6'), H-(2'',6'') и аксиальными протонами циклогексанового кольца, что возможно только для *транс*-изомера. Особенности пространственного строения минорного изомера **9** не удалось установить подобным образом из-за недостаточных количеств образца для его восстановления в системе Zn/NH₄Cl. В настоящее время на основе имеющихся спектральных и аналитических данных можно предположить, что соединение **9** представляет собой *цис*-изомер.

Таким образом, разработана методология пошагового направленного синтеза и впервые получены диспироциклические диастереомерные бирадикалы **8** и **9** ряда 3-имидазолина. ЭПР спектры полученных стереоизомеров **8** и **9** подтверждают их парамагнитную бирадикальную природу и различие в пространственном строении. Пространственное строение биснитоксида **8** установлено на основании анализа ЯМР спектров продукта его восстановления – диамагнитного бис(гидроксиламина) **408** [148, 149]. Продемонстрирован высокий синтетический потенциал реагента Десса-Мартина при получении ключевого интермедиата на пути к бирадикалам – 1,4-диазаспиро[4.5]дека-3-ен-8-он 1-оксила.

2.4 Анализ ДСК-термограмм полученных моно- и бирадикалов

Для синтезированных в этой работе нитроксильных моно- и бирадикалов **2a,c,e,g**, **3a-g**, **4a-g**, **5a-g**, *цис-6a,b*, *транс-6a,b*, *цис-7*, *транс-7*, **8**, **9** 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 **2a,c,e,g**, **3b-e,g**, **4a,c-f**, **5c-d,g**, *цис-6a,b*, *транс-6a,b*, *транс-7*, **8**, **9** на ДСК-кривых присутствуют только пики переходов из кристаллического состояния в изотропное. Для нитроксидов **3a,f**, **4b,g**, **5a,b,e,f**, *цис-7* на термограммах ДСК при нагревании и охлаждении присутствует по несколько пиков (см. Приложение). Однако наблюдение фазовых переходов в соединениях **3a,f**, **4b,g**, **5a,b,e,f**, *цис-7* 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.

Тем не менее, синтезированные моно- и бис-СНР, являясь термодинамически стабильными соединениями, могут представлять самостоятельный интерес в качестве спиновых зондов для исследования упорядоченности жидкокристаллических сред, в частности, для определения молекулярного ориентационного порядка и параметров молекулярного движения в ЖК-фазах. Так, недавно было показано, что при внесении различных типов нитроксильных радикалов, имеющих жесткое парамагнитное ядро (в том числе СНР типа), в ЖК-среду, упорядочение молекул спинового зонда контролируется в большей степени их взаимодействием с ЖК-матрицей (host molecules), нежели за счет особенностей геометрии молекул, присущей самим зондам (guest molecules) [160].

ГЛАВА 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектральные исследования, элементный анализ и запись термограмм ДСК выполнены в Аккредитованном испытательном аналитическом центре. Элементный анализ выполнен на автоматическом CHNS-анализаторе «Euro EA3000». Температуры плавления и термограммы ДСК зарегистрированы на приборе марки FP 81 НТ Mettler Toledo. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C записаны на спектрометрах фирмы Bruker AV-300, AV-400, DRX-500, AV-600 (рабочие частоты 300 МГц, 400 МГц, 500.13 МГц, 600.30 МГц для ^1H и 125.76 МГц, 125.00 МГц, 150.95 МГц для ^{13}C) для 1-5 % растворов синтезированных соединений в CDCl_3 , $\text{CDCl}_3+\text{CD}_3\text{OD}$, CD_3OD , DMCO-d_6 ; в качестве внутреннего стандарта использовали остаточные сигналы растворителя - CHCl_3 (δ_{H} 7.24 м.д., δ_{C} 77.36 м.д.), CH_3OH (δ_{H} 3.34 м.д., δ_{C} 49.00 м.д.), DMCO (δ_{H} 2.50 м.д., δ_{C} 39.50 м.д.). Спектры ЯМР ^{13}C записаны с полным подавлением констант J_{CH} . Структуру соединений **389**, *цис-397b*, *транс-397b*, *цис-402*, *транс-402*, **408** устанавливали с использованием стандартных одномерных и двумерных спектров ЯМР. Использовали время смешивания 0.2 с для NOESY и ROESY для соединений **389**, *цис-397b*, *транс-397b*, *цис-402*, *транс-402*, 0.3 с для NOESY и ROESY для соединения **408**. Константы и сдвиги в имидазолинах *цис-397b*, *транс-397b*, *цис-402*, *транс-402* для циклогексановых спиновых систем уточнялись путем симуляции с использованием программы gNMR (v5.0.6.0) [152]. ИК спектры записаны на приборе Vector-22 фирмы Bruker в KBr или в CHCl_3 . ЭПР измерения проводили с использованием ЭПР спектрометра X-диапазона (Elexsys E540, Bruker, Germany). Образцы радикалов растворяли в CHCl_3 в концентрации 0.1 мМ. Растворы радикалов, 15 мкл, помещали в стеклянные капилляры с внутренним диаметром 1 мм. Для удаления растворенного кислорода образцы замораживали в жидком азоте, вакуумировали, заполняли аргоном, размораживали. Для полного удаления кислорода процедуру повторяли три раза. ЭПР измерения проводили, используя следующие настройки прибора: амплитуда модуляции 1 Гс, мощность микроволнового излучения 10 мВт, время записи спектра 40 с. g-Фактор радикалов рассчитывали, используя DPPH (дифенилпикрилгидразил) ($g = 2.0036$) в качестве внешнего стандарта.

Температуры плавления и ДСК-кривые были получены на приборе марки FP 81 НТ «METTLER TOLEDO».

Контроль за ходом реакции осуществляли с помощью тонкослойной хроматографии на пластинках Sorbfil UV-254 и POLYGRAM ALOX N/UV₂₅₄, элюент – хлороформ, хлороформ-метанол, гексан-этилацетат. Нитроксильные радикалы выделяли и очищали методом колоночной хроматографии или хроматографии на пластине с

использованием силикагеля Acros, 0.060-0.200 mm или окиси алюминия Acros, neutral, Brockmann I, 50-200µm, 60A. Для реакций ацилирования нитроксидов и их восстановления в диамагнитные производные использовался свежеперегнанный абсолютированный ТГФ. Все другие растворители, если это не указано в тексте специально, дополнительной очистке не подвергались.

Квантовохимические расчеты проводили на кластере Новосибирского государственного университета [153]. Первоначальные наборы конформеров генерировались с помощью программ ChemAxon's Marvin (conformers plugin) [154], Verachem Vconf [155]. Далее полученные структуры оптимизировали с помощью метода функционала плотности (функционал PBE [156], базис L22 [157], аналогичный cc-pCVTZ) программой PRIRODA [157].

В работе использовали коммерчески доступные растворители, Et₃N, SOCl₂, трифенилфосфин, диэтилазодикарбоксилат (DEAD), гидроксилamina гидрохлорид, двуокись свинца, двуокись марганца, цинковый порошок, хлорид аммония, 4-(4-гидроксифенил)циклогексанон (Aldrich).

N-Бензилиден-1-(4-гидроксифенил)-2-метил-1-оксопропан-2-амин оксид **380** синтезирован по аналогии с патентом [158], 4-алкилоксибензойные кислоты [159], 4-гидроксициклогексанон [142], 1,4-диоксаспиро[4.5]-дека-8-он [142], 1,1,1-триацетокси-1,1-дигидро-1,2-бензиодоксол-3-(1*H*)-он (реагент *Десса-Мартина*) [161] были получены согласно литературным методикам.

Рентгеноструктурное исследование. Эксперименты проведены на дифрактометре Bruker Карра Арех II (MoK α -излучение, графитовый монохроматор). Поправки на поглощение вводили эмпирическим методом по программе SADABS. Структуры расшифрованы прямым методом и уточнены методом наименьших квадратов по всем независимым отражениям с использованием комплекса программ SHELXTL-97. Неводородные атомы уточнены в анизотропном приближении, атомы водорода в модели «наездника». Данные PCA для соединений **2c** и **3g** были размещены в Кембриджской кристаллографической базе данных, (входящие номера CCDC 938838 и 938839, соответственно).

1-(4-Гидроксифенил)-2-(гидроксиламино)--2-метилпропан-1-он (381). Смесь 10 ммоль (2.83 г) *N*-бензилиден-1-(4-гидроксифенил)-2-метил-1-оксопропан-2-амин оксида **380** и 11 ммоль (0.76 г) кристаллизованного NH₂OH×HCl в 50 мл абсолютного этанола перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч, затем выдерживали раствор в течение 3 суток. Спирт упарили, к вязкому остатку добавили 20 мл 10% водного раствора соляной кислоты, экстрагировали серным эфиром, органический экстракт откинули,

водный слой аккуратно нейтрализовали до pH~7.5 добавлением концентрированного водного раствора NH₃, смесь охладили до 0°C, осадок отфильтровали, промыли небольшим количеством ледяной воды, сушили, получили 1.73 г (89 %) 1,2-гидроксиламинокетона (**381**). Т.пл. 146-148°C (H₂O). ИК (KBr), ν , см⁻¹: 3441 (OH), 3247 (NH), 1641(C=O) 1591 (C=C). ЯМР ¹H (300 МГц, ДМСО-d₆, δ , м.д., J/Гц): 1.33 (6H, с, 2Me), 5.88 (1H, уш.с., NH), 6.77 (2H, д, аром, J = 9), 7.15 (1H, с, NOH), 8.19 (2H, д, аром, J = 9), 10.15 (1H, уш.с, OH). ЯМР ¹³C (100 МГц, ДМСО-d₆, δ , м.д.): 23.8 (2C_{CH₃}), 67.4 (C(CH₃)₂), 114.7 (2C_N, аром), 127.6 (C, аром), 132.4 (2C_N, аром), 161.1 (C-OH, аром), 201.6 (C=O). Найдено, %: С 61.20, Н 6.87, N 7.14. C₁₀H₁₃NO₃. Вычислено, %: С 61.53, Н 6.71, N, 7.18.

N-Бензилиден-1-(4-алкоксифенил)-2-метил-1-оксопропан-2-амин оксиды (382a-g) (общая методика). Смесь 30 ммоль (8.490 г) N-бензилиден-1-(4-гидроксифенил)-2-метил-1-оксопропан-2-амин оксида **380**, 39 ммоль алкилбромиды, 90 ммоль (12.420 г) карбоната калия, 2.6 ммоль (0.431 г) иодида калия в 250 мл ацетона кипятили при перемешивании в течение 33 часов. Смесь охладили, отфильтровали неорганический осадок, фильтрат упарили, к маслянистому остатку добавили 10 мл гексана, выпавший осадок отфильтровали, промыли гексаном. После кристаллизации из спирта, получили алкилированный нитрон **382**.

N-Бензилиден-1-(4-октилоксифенил)-2-метил-1-оксопропан-2-амин оксид (382a). Выход 85%. Т.пл. 84-86°C (этанол), ИК (KBr), ν , см⁻¹: 1681 (C=O), 1602, 1579 (C=N). ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ , м.д., J/Гц): 0.85 (3H, м, C_NH₃), 1.24 (8H, м, 4C_NH₂), 1.28 (2H, м, C_NH₂), 1.70 (2H, м, C_NH₂), 1.85 (6H, с, 2C_NH₃), 3.91 (2H, м, OCH₂), 6.81 (2H, д, аром., J = 9.0), 7.24 (1H, с, C₆H₅C_NH=N→O), 7.38 (3H, м, аром), 7.91 (2H, д, аром., J = 9.0), 8.19 (2H, м, аром.). ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃, δ , м.д.): 25.8 (2C_NH₃), 80.2 (C(CH₃)₂), 114.1 (2C_N, аром.), 126.1 (C-C=O, аром.), 128.4 (C_N, аром.), 128.6 (2C_N, аром.), 130.3 (C, аром), 130.4 (2C_N, аром.), 131.2 (2C_N, аром), 133.5 (C₆H₅C_NH=N→O), 163.0 (C-O, аром.), 194.0 (C=O). Сигналы O-алкильной группы: 13.95 (C_NH₃), 22.49, 25.78, 28.87, 29.04, 29.12, 31.63, 68.06 (OCH₂). Найдено, %: С 75.77, Н 8.30, N 3.60. C₂₅H₃₃NO₃. Вычислено, %: С 75.91, Н 8.41, N 3.54.

N-Бензилиден-1-(4-нонилоксифенил)-2-метил-1-оксопропан-2-амин оксид (382b). Выход 80%. Т.пл. 70-72°C (этанол), ИК (KBr), ν , см⁻¹: 1681 (C=O), 1602, 1579 (C=N). ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ , м.д., J/Гц): 0.85 (3H, м, C_NH₃), 1.24 (10H, м, 5C_NH₂), 1.28 (2H, м, C_NH₂), 1.70 (2H, м, C_NH₂), 1.85 (6H, с, 2C_NH₃), 3.91 (2H, м, OCH₂), 6.81 (2H, д, аром., J = 9.0), 7.24 (1H, с, C₆H₅C_NH=N→O), 7.38 (3H, м, аром), 7.91 (2H, д, аром., J = 9.0), 8.19 (2H, м, аром.). ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃, δ , м.д.): 25.9 (2C_NH₃), 80.2 (C(CH₃)₂), 114.1 (2C_N, аром.), 126.1 (C-C=O, аром.), 128.4 (C_N, аром.), 128.6 (2C_N, аром.), 130.3 (C, аром), 130.4

(2СН, аром.), 131.2 (2СН, аром), 133.5 (C₆H₅СН=N→O), 163.0 (С-O, аром.), 194.1 (С=O). Сигналы *O*-алкильной группы: 13.96 (СН₃), 22.50, 25.77, 28.86, 29.07, 29.15, 29.33, 31.69, 68.06 (ОСН₂). Найдено, %: С 76.12, Н 8.50, N 3.50. C₂₆H₃₅NO₃. Вычислено,%: С 76.25, Н 8.61, N 3.42.

***N*-Бензилиден-1-(4-децилоксифенил)-2-метил-1-оксопропан-2-амин оксид (382с).** Выход 82%. Т.пл. 76-78°С (этанол), ИК (KBr), ν , см⁻¹: 1681 (С=O), 1602, 1575 (С=N). ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ , м.д., J/Гц): 0.86 (3H, м, СН₃), 1.22 (12H, м, 6СН₂), 1.34 (2H, м, СН₂), 1.68 (2H, м, СН₂), 1.85 (6H, с, 2СН₃), 3.91 (2H, м, ОСН₂), 6.81 (2H, д, аром., J = 9.0), 7.24 (1H, с, C₆H₅СН=N→O), 7.38 (3H, м, аром), 7.91 (2H, д, аром., J = 9.0), 8.19 (2H, м, аром.). ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃, δ , м.д.): 25.9 (2СН₃), 80.2 (С(СН₃)₂), 114.1 (2СН, аром.), 126.1 (С-C=O, аром.), 128.4 (СН, аром.), 128.6 (2СН, аром.), 130.3 (С, аром), 130.4 (2СН, аром.), 131.2 (2СН, аром), 133.5 (C₆H₅СН=N→O), 163.0 (С-O, аром.), 194.1 (С=O). Сигналы *O*-алкильной группы: 13.64 (СН₃), 22.20, 25.46, 28.56, 28.84, 29.06, 31.41, 67.76 (ОСН₂). Найдено, %: С 76.40, Н 8.76, N 3.34. C₂₇H₃₇NO₃. Вычислено,%: С 76.56, Н 8.80, N 3.31.

***N*-Бензилиден-1-(4-ундецилоксифенил)-2-метил-1-оксопропан-2-амин оксид (382d).** Выход 85%. Т.пл. 76-78°С (этанол), ИК (KBr), ν , см⁻¹: 1681 (С=O), 1602, 1575 (С=N). ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ , м.д., J/Гц): 0.86 (3H, м, СН₃), 1.22 (14H, м, 7СН₂), 1.34 (2H, м, СН₂), 1.68 (2H, м, СН₂), 1.85 (6H, с, 2СН₃), 3.91 (2H, м, ОСН₂), 6.81 (2H, д, аром., J = 9.0), 7.24 (1H, с, C₆H₅СН=N→O), 7.38 (3H, м, аром), 7.91 (2H, д, аром., J = 9.0), 8.19 (2H, м, аром.). ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃, δ , м.д.): 25.9 (2СН₃), 80.2 (С(СН₃)₂), 114.1 (2СН, аром.), 126.1 (С-C=O, аром.), 128.4 (СН, аром.), 128.6 (2СН, аром.), 130.3 (С, аром), 130.4 (2СН, аром.), 131.2 (2СН, аром), 133.5 (C₆H₅СН=N→O), 163.0 (С-O, аром.), 194.1 (С=O). Сигналы *O*-алкильной группы: 14.00 (СН₃), 22.55, 25.79, 28.89, 29.19, 29.39, 29.44, 29.46, 31.77, 68.08 (ОСН₂). Найдено, %: С 76.68, Н 8.80, N 3.14. C₂₈H₃₉NO₃. Вычислено,%: С 76.85, Н 8.98, N 3.20.

***N*-Бензилиден-1-(4-додэцилоксифенил)-2-метил-1-оксопропан-2-амин оксид (382e).** Выход 96%. Т.пл. 61-62°С (этанол), ИК (KBr), ν , см⁻¹: 1681 (С=O), 1602, 1579 (С=N). ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ , м.д., J/Гц): 0.87 (3H, м, СН₃), 1.22 (16H, м, 8СН₂), 1.34 (2H, м, СН₂), 1.68 (2H, м, СН₂), 1.85 (6H, с, 2СН₃), 3.91 (2H, м, ОСН₂), 6.81 (2H, д, аром., J = 9.0), 7.24 (1H, с, C₆H₅СН=N→O), 7.38 (3H, м, аром), 7.91 (2H, д, аром., J = 9.0), 8.19 (2H, м, аром.). ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃, δ , м.д.): 25.9 (2СН₃), 80.2 (С(СН₃)₂), 114.1 (2СН, аром.), 126.1 (С-C=O, аром.), 128.4 (СН, аром.), 128.6 (2СН, аром.), 130.3 (С, аром), 130.4 (2СН, аром.), 131.2 (2СН, аром), 133.5 (C₆H₅СН=N→O), 163.0 (С-O, аром.), 194.1 (С=O). Сигналы *O*-алкильной группы: 13.66 (СН₃), 22.22, 25.47, 28.56, 28.87, 29.07, 29.10, 29.16,

31.45, 67.76 (OCH₂). Найдено, %: С 77.40, Н 9.17, N 3.19. C₂₉H₄₁NO₃. Вычислено, %: С 77.12, Н 9.15, N 3.10.

N-Бензилиден-1-(4-тетрадецилоксифенил)-2-метил-1-оксопропан-2-амин оксид (382f). Выход 92%. Т.пл. 62-64°C (этанол), ИК (KBr), ν , см⁻¹: 1681 (C=O), 1602, 1579 (C=N). ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ , м.д., J/Гц): 0.87 (3H, м, CH₃), 1.22 (20H, м, 10CH₂), 1.34 (2H, м, CH₂), 1.68 (2H, м, CH₂), 1.85 (6H, с, 2CH₃), 3.91 (2H, м, OCH₂), 6.81 (2H, д, аром., J = 9.0), 7.24 (1H, с, C₆H₅CH=N→O), 7.38 (3H, м, аром), 7.91 (2H, д, аром., J = 9.0), 8.19 (2H, м, аром.). ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃, δ , м.д.): 25.9 (2CH₃), 80.2 (C(CH₃)₂), 114.1 (2CH, аром.), 126.1 (C-C=O, аром.), 128.4 (CH, аром.), 128.6 (2CH, аром.), 130.3 (C, аром), 130.4 (2CH, аром.), 131.2 (2CH, аром), 133.5 (C₆H₅CH=N→O), 163.0 (C-O, аром.), 194.1 (C=O). Сигналы O-алкильной группы: 14.08 (CH₃), 22.26, 25.49, 28.59, 28.92, 29.07, 29.15, 29.29, 31.53, 67.78 (OCH₂). Найдено, %: С 77.45, Н 9.40, N 2.89. C₃₁H₄₅NO₃. Вычислено, %: С 77.62, Н 9.46, N 2.92.

N-Бензилиден-1-(4-гексадецилоксифенил)-2-метил-1-оксопропан-2-амин оксид (382g). Выход 85%. Т.пл. 60-61°C (этанол), ИК (KBr), ν , см⁻¹: 1681 (C=O), 1602, 1579 (C=N). ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ , м.д., J/Гц): 0.87 (3H, м, CH₃), 1.22 (24H, м, 12CH₂), 1.34 (2H, м, CH₂), 1.68 (2H, м, CH₂), 1.85 (6H, с, 2CH₃), 3.91 (2H, м, OCH₂), 6.81 (2H, д, аром., J = 9.0), 7.24 (1H, с, C₆H₅CH=N→O), 7.38 (3H, м, аром), 7.91 (2H, д, аром., J = 9.0), 8.19 (2H, м, аром.). ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃, δ , м.д.): 26.3 (2CH₃), 80.7 (C(CH₃)₂), 114.6 (2CH, аром.), 126.6 (C-C=O, аром.), 128.8 (CH, аром.), 129.0 (2CH, аром.), 130.7 (C, аром), 130.9 (2CH, аром.), 131.6 (2CH, аром), 133.9 (C₆H₅CH=N→O), 163.4 (C-O, аром.), 194.5 (C=O). Сигналы O-алкильной группы: 14.43 (CH₃), 23.00, 26.23, 29.33, 29.62, 29.67, 29.83, 29.87, 29.96, 29.99, 32.23, 68.52 (OCH₂). Найдено, %: С 78.07, Н 9.68, N 2.80. C₃₃H₄₉NO₃. Вычислено, %: С 78.06, Н 9.73, N 2.76.

1-(4-(Алкокси)фенил)-2-(гидроксиламино)-2-метилпропан-1-оны гидрохлориды (383a-g) (общая методика). Смесь 20 ммоль N-бензилиден-1-(4-алкоксифенил)-2-метил-1-оксопропан-2-амин оксида **380**, 50 мл диэтилового эфира и 25 мл концентрированной соляной кислоты перемешивали при комнатной температуре в течение 45 мин. Смесь охладили в ледяной бане, осадок отфильтровали, промыли водой и диэтиловым эфиром. Перекристаллизацией из этилового спирта получили гидрохлорид соответствующего 1,2-гидроксиламинокетона **383**.

1-(4-(Октилокси)фенил)-2-(гидроксиламино)-2-метилпропан-1-он гидрохлорид (383a). Выход 75%. Т.пл. 151-153°C (этанол), ИК (KBr), ν , см⁻¹: 1668 (C=O). ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-d₆, δ , м.д., J/Гц): 0.85 (3H, м, CH₃), 1.26 (8H, м, 4CH₂), 1.38 (2H, м, CH₂), 1.67 (2H, м, CH₂), 1.74 (6H, с, 2CH₃), 4.05 (2H, м, OCH₂), 7.03 (2H, д, аром., J = 8.8), 7.97 (2H, д,

аром, $J = 8.8$), 10.81 (1H, уш. с, $(\text{NH}_2\text{OH})^+$), 11.73 (2H, уш. с, $(\text{NH}_2\text{OH})^+$). ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 20.5 ($2\text{C}\underline{\text{H}}_3$), 68.8 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 114.4 ($2\text{C}\underline{\text{H}}$, аром.), 125.4 ($\text{C}-\text{C}=\text{O}$, аром.), 131.7 ($\text{C}\underline{\text{H}}$, аром.), 162.8 ($\text{C}-\text{O}$, аром.), 196.0 ($\text{C}=\text{O}$). Сигналы *O*-алкильной группы: 13.94 ($\text{C}\underline{\text{H}}_3$), 25.42, 28.45, 28.65, 28.69, 31.22, 67.99 ($\text{O}\underline{\text{C}}\text{H}_2$). Найдено, %: С 62.87, Н 8.70, N 4.12, Cl 10.36. $\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{ClNO}_3$. Вычислено, %: С 62.87, Н 8.79, N 4.07, Cl 10.31.

1-(4-(Нонилокси)фенил)-2-(гидроксиламино)-2-метилпропан-1-он гидрохлорид (383b). Выход 75%. Т.пл. 138-140°C (этанол), ИК (КВг), ν , cm^{-1} : 1668 ($\text{C}=\text{O}$). ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.85 (3H, м, $\text{C}\underline{\text{H}}_3$), 1.26 (10H, м, $5\text{C}\underline{\text{H}}_2$), 1.38 (2H, м, $\text{C}\underline{\text{H}}_2$), 1.68 (2H, м, $\text{C}\underline{\text{H}}_2$), 1.74 (6H, с, $2\text{C}\underline{\text{H}}_3$), 4.06 (2H, м, $\text{C}\underline{\text{H}}_2$), 7.03 (2H, д, аром., $J = 8.8$), 7.97 (2H, д, аром., $J = 8.8$), 10.80 (1H, уш. с, $(\text{NH}_2\text{OH})^+$), 11.71 (2H, уш. с, $(\text{NH}_2\text{OH})^+$). ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 20.8 ($2\text{C}\underline{\text{H}}_3$), 69.1 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 114.8 ($2\text{C}\underline{\text{H}}$, аром.), 125.6 ($\text{C}-\text{C}=\text{O}$, аром.), 132.1 ($\text{C}\underline{\text{H}}$, аром.), 163.2 ($\text{C}-\text{O}$, аром.), 196.4 ($\text{C}=\text{O}$). Сигналы *O*-алкильной группы: 14.27 ($\text{C}\underline{\text{H}}_3$), 25.72, 28.77, 29.05, 29.27, 31.59, 68.31 ($\text{O}\underline{\text{C}}\text{H}_2$). Найдено, %: С 63.75, Н 8.92, N 4.10, Cl 9.89. $\text{C}_{19}\text{H}_{32}\text{ClNO}_3$. Вычислено, %: С 63.76, Н 9.01, N 3.91, Cl 9.91.

1-(4-(Децилокси)фенил)-2-(гидроксиламино)-2-метилпропан-1-он гидрохлорид (383c). Выход 77%. Т.пл. 142-144°C (этанол), ИК (КВг), ν , cm^{-1} : 1668 ($\text{C}=\text{O}$). ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.84 (3H, м, $\text{C}\underline{\text{H}}_3$), 1.26 (12H, м, $6\text{C}\underline{\text{H}}_2$), 1.36 (2H, м, $\text{C}\underline{\text{H}}_2$), 1.67 (2H, м, $\text{C}\underline{\text{H}}_2$), 1.70 (6H, с, $2\text{C}\underline{\text{H}}_3$), 4.06 (2H, м, $\text{C}\underline{\text{H}}_2$), 7.03 (2H, д, аром., $J = 8.8$), 7.97 (2H, д, аром., $J = 8.8$), 10.80 (1H, уш. с, $(\text{NH}_2\text{OH})^+$), 11.71 (2H, уш. с, $(\text{NH}_2\text{OH})^+$). ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 20.5 ($2\text{C}\underline{\text{H}}_3$), 69.1 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 114.8 ($2\text{C}\underline{\text{H}}$, аром.), 125.6 ($\text{C}-\text{C}=\text{O}$, аром.), 132.1 ($\text{C}\underline{\text{H}}$, аром.), 163.2 ($\text{C}-\text{O}$, аром.), 196.4 ($\text{C}=\text{O}$). Сигналы *O*-алкильной группы: 13.93 ($\text{C}\underline{\text{H}}_3$), 22.10, 25.41, 28.46, 28.70, 28.73, 28.95, 29.00, 31.30, 67.97 ($\text{O}\underline{\text{C}}\text{H}_2$). Найдено, %: С 64.48, Н 9.12, N 3.80, Cl 9.40. $\text{C}_{20}\text{H}_{34}\text{ClNO}_3$. Вычислено, %: С 64.58, Н 9.21, N 3.77, Cl 9.53.

1-(4-(Ундецилокси)фенил)-2-(гидроксиламино)-2-метилпропан-1-он гидрохлорид (383d). Выход 77%. Т.пл. 145-146°C (этанол), ИК (КВг), ν , cm^{-1} : 1668 ($\text{C}=\text{O}$). ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.84 (3H, м, $\text{C}\underline{\text{H}}_3$), 1.26 (14H, м, $7\text{C}\underline{\text{H}}_2$), 1.36 (2H, м, $\text{C}\underline{\text{H}}_2$), 1.72 (2H, м, $\text{C}\underline{\text{H}}_2$), 1.78 (6H, с, $2\text{C}\underline{\text{H}}_3$), 4.06 (2H, м, $\text{C}\underline{\text{H}}_2$), 7.03 (2H, д, аром., $J = 8.8$), 7.97 (2H, д, аром., $J = 8.8$), 10.80 (1H, уш. с, $(\text{NH}_2\text{OH})^+$), 11.71 (2H, уш. с, $(\text{NH}_2\text{OH})^+$). ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 22.5 ($2\text{C}\underline{\text{H}}_3$), 70.1 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 114.2 ($2\text{C}\underline{\text{H}}$, аром.), 125.2 ($\text{C}-\text{C}=\text{O}$, аром.), 131.2 ($\text{C}\underline{\text{H}}$, аром.), 163.4 ($\text{C}-\text{O}$, аром.), 195.2 ($\text{C}=\text{O}$). Сигналы *O*-алкильной группы: 14.00 ($\text{C}\underline{\text{H}}_3$), 21.65, 25.81, 28.88, 29.21, 29.41, 29.46, 29.48, 31.77, 68.30 ($\text{O}\underline{\text{C}}\text{H}_2$). Найдено, %: С 65.31, Н 9.32, N 3.78, Cl 9.10. $\text{C}_{21}\text{H}_{36}\text{ClNO}_3$. Вычислено, %: С 65.35, Н 9.40, N 3.63, Cl 9.19.

1-(4-(Додецилокси)фенил)-2-(гидроксиламино)-2-метилпропан-1-он гидрохлорид (383e). Выход 90%. Т.пл. 134-136°C (этанол), ИК (KBr), ν , cm^{-1} : 1670 (C=O). ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.83 (3H, м, CH_3), 1.20 (16H, м, 8CH_2), 1.35 (2H, м, CH_2), 1.67 (2H, м, CH_2), 1.72 (6H, с, 2CH_3), 4.04 (2H, м, CH_2), 7.01 (2H, д, аром., $J = 8.8$), 7.96 (2H, д, аром., $J = 8.8$), 10.84 (1H, уш. с, $(\text{NH}_2\text{OH})^+$), 11.77 (2H, уш. с, $(\text{NH}_2\text{OH})^+$). ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 20.5 (2CH_3), 70.1 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 114.2 (2CH , аром.), 125.2 ($\text{C}=\text{O}$, аром.), 131.2 (C , аром.), 163.4 (C , аром.), 195.2 ($\text{C}=\text{O}$). Сигналы *O*-алкильной группы: 13.91 (CH_3), 22.11, 25.43, 28.49, 28.75, 28.77, 29.02, 29.05, 29.07, 31.32, 67.96 (OCH_2). Найдено, %: С 65.99, Н 9.52, N 3.57, Cl 8.72. $\text{C}_{22}\text{H}_{38}\text{ClNO}_3$. Вычислено, %: С 66.06, Н 9.52, N 3.50, Cl 8.86.

1-(4-(Тетрадецилокси)фенил)-2-(гидроксиламино)-2-метилпропан-1-он гидрохлорид (383f). Выход 78%. Т.пл. 134-135°C (этанол), ИК (KBr), ν , cm^{-1} : 1670 (C=O). ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.83 (3H, м, CH_3), 1.26 (20H, м, 10CH_2), 1.35 (2H, м, CH_2), 1.68 (2H, м, CH_2), 1.72 (6H, с, 2CH_3), 4.05 (2H, м, CH_2), 7.02 (2H, д, аром., $J = 8.8$), 7.97 (2H, д, аром., $J = 8.8$), 10.82 (1H, уш. с, $(\text{NH}_2\text{OH})^+$), 11.72 (2H, уш. с, $(\text{NH}_2\text{OH})^+$). ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 20.5 (2CH_3), 70.1 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 114.2 (2CH , аром.), 125.2 ($\text{C}=\text{O}$, аром.), 131.2 (CH , аром.), 163.4 ($\text{C}-\text{O}$, аром.), 195.2 ($\text{C}=\text{O}$). Сигналы *O*-алкильной группы: 13.92 (CH_3), 22.10, 25.42, 28.47, 28.73, 29.00, 29.03, 31.31, 67.97 (OCH_2). Найдено, %: С 67.15, Н 9.81, N 3.37, Cl 8.18. $\text{C}_{24}\text{H}_{42}\text{ClNO}_3$. Вычислено, %: С 67.34, Н 9.89, N 3.27, Cl 8.28.

1-(4-(Гексадецилокси)фенил)-2-(гидроксиламино)-2-метилпропан-1-он гидрохлорид (383g). Выход 91%. Т.пл. 128-130°C (этанол), ИК (KBr), ν , cm^{-1} : 1670 (C=O). ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.82 (3H, м, CH_3), 1.21 (24H, м, 12CH_2), 1.35 (2H, м, CH_2), 1.68 (2H, м, CH_2), 1.72 (6H, с, 2CH_3), 4.05 (2H, м, CH_2), 7.02 (2H, д, аром., $J = 8.8$), 7.97 (2H, д, аром., $J = 8.8$), 10.78 (1H, уш. с, $(\text{NH}_2\text{OH})^+$), 11.64 (2H, уш. с, $(\text{NH}_2\text{OH})^+$). ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 20.5 (2CH_3), 70.1 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 114.2 (2CH , аром.), 125.2 ($\text{C}=\text{O}$, аром.), 131.2 (CH , аром.), 163.4 ($\text{C}-\text{O}$, аром.), 195.2 ($\text{C}=\text{O}$). Сигналы *O*-алкильной группы: 13.95 (CH_3), 22.09, 25.40, 28.45, 28.71, 28.97, 29.03, 31.29, 68.00 (OCH_2). Найдено, %: С 68.44, Н 10.09, N 3.33, Cl 7.76. $\text{C}_{26}\text{H}_{46}\text{ClNO}_3$. Вычислено, %: С 68.47, Н 10.17, N 3.07, Cl 7.77.

2,2-Диметил-3-(4-гидроксифенил)-1,4-дiazаспиро[4.5]дец-3-ен-1-оксил (386). Смесь 3 ммоль (0.591 г) 2-(гидроксиламино)-1-(4-гидроксифенил)-2-метилпропан-1-она **381**, 3.6 ммоль (0.353 г) циклогексанона и 12 ммоль (0.936 г) ацетата аммония в 15 мл метанола кипятили с обратным холодильником в течение 4 ч. Раствор концентрировали, к остатку добавили 10 мл ацетона, выпавший осадок отфильтровали, ацетоновый фильтрат

упарили. Маслянистый остаток растворили в 25 мл MeOH, добавили 15 ммоль (1.305 г) MnO₂ и перемешивали 2 ч при 20°C. Избыток окислителя отфильтровали, фильтрат концентрировали, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем (элюент – лороформ), получили 0.424 г (52%) нитроксида **386**. Т.пл. 190-192°C (разл.) (гексан-EtOAc). ИК (KBr), ν , см⁻¹: 3258 (OH); 1599, 1582 (C=N). ЭПР: триплет, A_N 14.56 Гс, g_{iso} 2.0058. Найдено, %: С 70.44, Н 7.53, N 10.22. C₁₆H₂₁N₂O₂. Вычислено, %: С 70.30, Н 7.74, N 10.25.

2,2-Диметил-3-(4-(алкокси)фенил)-1,4-дiazаспиро[4.5]дец-3-ен-1-оксилы (2a,c,e,g) (общая методика). Смесь 2 ммоль 1-(4-(алкокси)фенил)-2-(гидроксиламино)-2-метилпропан-1-она **383**, 2 ммоль (0.196 г) циклогексанона и 8 ммоль (0.624 г) ацетата аммония в 10 мл метанола кипятили с обратным холодильником 5 ч, охладили в бане со льдом, осадок отфильтровали, промыли метанолом, сушили. Полученный промежуточный 1-гидрокси-3-имидазолин вводили на стадию окисления без очистки. Двухфазную смесь, состоящую из раствора соединения **385** в 10 мл хлороформа и раствора 6.92 ммоль (1.48 г) периодата натрия в 10 мл воды перемешивали 1 ч при комнатной температуре, органический слой отделили, хлороформную вытяжку промыли 10 мл воды, сушили над MgSO₄, смесь концентрировали, хроматографированием остатка на колонке с силикагелем (элюент - хлороформ), получили нитроксид **2**. Образцы для элементного анализа и для проведения РСА - эксперимента получали кристаллизацией из этанола.

2,2-Диметил-3-(4-(октилокси)фенил)-1,4-дiazаспиро[4.5]дец-3-ен-1-оксил (2a). Выход 61%. Т.пл. 61-63°C (EtOH). ИК (KBr), ν , см⁻¹: 1599, 1568 (C=N). ЭПР: триплет, A_N 14.56 Гс, g_{iso} 2.0058. Найдено, %: С 75.17, Н 10.04, N 7.35. C₂₄H₃₇N₂O₂. Вычислено, %: С 74.76, Н 9.67, N 7.27.

2,2-Диметил-3-(4-(децилокси)фенил)-1,4-дiazаспиро[4.5]дец-3-ен-1-оксил (2c). Выход 43%. Т.пл. 88-90°C (EtOH). ИК (KBr), ν , см⁻¹: 1599, 1568 (C=N). ЭПР: триплет, A_N 14.56 Гс, g_{iso} 2.0058. Найдено, %: С 75.69, Н 9.93, N 6.80. C₂₆H₄₁N₂O₂. Вычислено, %: С 75.50, Н 9.99, N 6.77.

2,2-Диметил-3-(4-(додeciлокси)фенил)-1,4-дiazаспиро[4.5]дец-3-ен-1-оксил (2e). Выход 44%. Т.пл. 70-72°C (EtOH). ИК (KBr), ν , см⁻¹: 1597, 1568 (C=N). ЭПР: триплет, A_N 14.56 Гс, g_{iso} 2.0058. Найдено, %: С 76.43, Н 10.23, N 6.20. C₂₈H₄₅N₂O₂. Вычислено, %: С 76.14, Н 10.27, N 6.34.

2,2-Диметил-3-(4-(гексадецилокси)фенил)-1,4-дiazаспиро[4.5]дец-3-ен-1-оксил (2g). Выход 45%. Т.пл. 91-93°C (EtOH). ИК (KBr), ν , см⁻¹: 1597, 1568 (C=N). ЭПР: триплет, A_N 14.56 Гс, g_{iso} 2.0058. Найдено, %: С 77.07, Н 10.70, N 5.62. C₃₂H₅₃N₂O₂. Вычислено, %: С 77.21, Н 10.73, N 5.63.

Кристаллографические данные соединения 2с. Моноклинная сингония, пространственная группа $C2/c$, температура эксперимента 150 К, a 44.254(3), b 6.0278(4), c 18.314(1) Å, β 95.656(3)°, V 4861.7(5) Å³, $C_{26}H_{41}N_2O_2$, M 413.61, Z 8, $d_{\text{выч.}}$ 1.130 г/см³, μ 0.071 мм⁻¹, измерено 23882 отражений из них 4265 независимых (R_{int} 0.0578), wR_2 0.1431 и S 1.073 для всех, R 0.0471 для 2895 $I > 2\sigma(I)$.

2,2-Диметил-3-(4-(4-(алкокси)бензоилокси)фенил)-1,4-дiazаспиро[4.5]дец-3-ен-1-оксила (3а-g) (общая методика). Раствор 0.9 ммоль 4-алкоксибензойной кислоты в 2 мл $SOCl_2$ кипятили с обратным холодильником в течение 90 мин, избыток реагента отогнали в вакууме водоструйного насоса. К остатку добавили 10 мл безводного ТГФ, полученный раствор перенесли в суспензию 0.3 ммоль (0.082 г) 2,2-диметил-3-(4-гидроксифенил)-1,4-дiazаспиро[4.5]-дека-3-ен-1-оксила **386** и 0.9 ммоль (0.101 г) *трет*-бутилата калия в 10 мл безводного ТГФ. Смесь перемешивали 1 ч, концентрировали в вакууме, к остатку добавили 15 мл Et_2O , промыли органический слой насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (2×10 мл), водой (2×10 мл). Эфирный слой отделили, сушили над $MgSO_4$, упарили, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем (элюент – гексан : $EtOAc$ = 4:1), получили целевой нитроксид **3**. Образцы для элементного анализа и для проведения РСА - эксперимента получали кристаллизацией из этанола.

2,2-Диметил-3-(4-(4-(октилокси)бензоилокси)фенил)-1,4-дiazаспиро[4.5]дец-3-ен-1-оксил (3а). Выход 43%. На термограмме ДСК при нагревании наблюдаются два пика, при 82.2°C и 84.9°C ($EtOH$), ИК (KBr), ν , см⁻¹: 1734 (C=O); 1603, 1578 (C=N). ЭПР: триплет, A_N 14.51 Гс, g_{iso} 2.0058. Найдено, %: С 73.85, Н 8.01, N 5.46. $C_{31}H_{41}N_2O_4$. Вычислено, %: С 73.63, Н 8.17, N 5.54.

2,2-Диметил-3-(4-(4-(нонилокси)бензоилокси)фенил)-1,4-дiazаспиро[4.5]дец-3-ен-1-оксил (3b). Выход 48%. Т.пл. 57-59°C ($EtOH$). ИК (KBr), ν , см⁻¹: 1734 (C=O); 1603, 1576 (C=N). ЭПР: триплет, A_N 14.51 Гс, g_{iso} 2.0058. Найдено, %: С 73.93, Н 8.21, N 5.34. $C_{32}H_{43}N_2O_4$. Вычислено, %: С 73.96, Н 8.34, N 5.39.

2,2-Диметил-3-(4-(4-(децилокси)бензоилокси)фенил)-1,4-дiazаспиро[4.5]дец-3-ен-1-оксил (3с). Выход 25%. Т.пл. 71-73°C ($EtOH$), ИК (KBr), ν , см⁻¹: 1730 (C=O); 1603, 1578 (C=N). ЭПР: триплет, A_N 14.51 Гс, g_{iso} 2.0058. Найдено, %: С 74.10, Н 8.26, N 5.23. $C_{33}H_{45}N_2O_4$. Вычислено, %: С 74.26, Н 8.50, N 5.25.

2,2-Диметил-3-(4-(4-(ундецилокси)бензоилокси)фенил)-1,4-дiazаспиро[4.5]дец-3-ен-1-оксил (3d). Выход 73%. Т.пл. 76-78°C ($EtOH$), ИК (KBr), ν , см⁻¹: 1734 (C=O); 1603, 1576 (C=N). ЭПР: триплет, A_N 14.51 Гс, g_{iso} 2.0058. Найдено, %: С 74.37, Н 8.69, N 4.99. $C_{34}H_{47}N_2O_4$. Вычислено, %: С 74.55, Н 8.65, N 5.11.

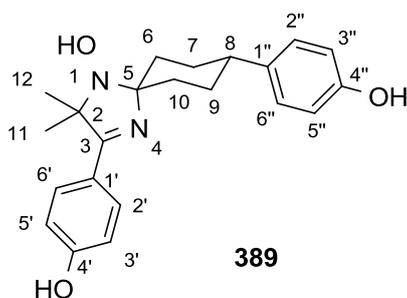
2,2-Диметил-3-(4-(4-(додецилокси)бензоилокси)фенил)-1,4-дiazаспиро[4.5]-дец-3-ен-1-оксил (3e). Выход 41%. Т.пл. 72-74°C (EtOH), ИК (KBr), ν , cm^{-1} : 1736 (C=O); 1603, 1576 (C=N). ЭПР: триплет, A_N 14.51 Гс, g_{iso} 2.0058. Найдено, %: С 75.41, Н 8.80, N 5.11. $C_{35}H_{49}N_2O_4$. Вычислено, %: С 74.83, Н 8.79, N 4.99.

2,2-Диметил-3-(4-(4-(тетрадецилокси)бензоилокси)фенил)-1,4-дiazаспиро[4.5]-дец-3-ен-1-оксил (3f). Выход 53%. На термограмме ДСК при нагревании наблюдаются два пика, при 58.2°C и 64.4°C (EtOH), ИК (KBr), ν , cm^{-1} : 1728 (C=O); 1605, 1572 (C=N). ЭПР: триплет, A_N 14.51 Гс, g_{iso} 2.0058. Найдено, %: С 75.49, Н 9.05, N 4.67. $C_{37}H_{53}N_2O_4$. Вычислено, %: С 75.34, Н 9.06, N 4.75.

2,2-Диметил-3-(4-(4-(гексадецилокси)бензоилокси)фенил)-1,4-дiazаспиро[4.5]-дец-3-ен-1-оксил (3g). Выход 55%. Т.пл. 64-66°C (EtOH), ИК (KBr), ν , cm^{-1} : 1728 (C=O); 1604, 1571 (C=N). ЭПР: триплет, A_N 14.51 Гс, g_{iso} 2.0058. Найдено, %: С 76.01, Н 9.30, N 4.49. $C_{39}H_{57}N_2O_4$. Вычислено, %: С 75.81, Н 9.30, N 4.53.

Кристаллографические данные соединения 3g. Триклинная сингония, пространственная группа *P*-1, температура эксперимента 200 К, *a* 5.7726(15), *b* 11.567(4), *c* 27.462(9) Å, α 92.98(1), β 94.34(1), γ 102.69(1)°, *V* 1779.4(9) Å³, $C_{39}H_{57}N_2O_4$, *M* 617.87, *Z* 2, $d_{\text{выч.}}$ 1.153 г/см³, μ 0.073 мм⁻¹, измерено 22016 отражений из них 5999 независимых (R_{int} 0.0513), wR_2 0.2056 и *S* 1.041 для всех *I*, *R* 0.0615 для 3351 *I* > 2σ(*I*).

1-Гидрокси-2,2-диметил-3,8-бис(4-гидроксифенил)-1,4-дiazаспиро[4.5]дец-3-ен (389). Раствор 3 ммоль (0.591 г) 2-(гидроксиламино)-1-(4-гидроксифенил)-2-метилпропан-1-она **381** и 3 ммоль (0.570 г) 4-(4-гидроксифенил)циклогексанона **388** в 30 мл насыщенного аммиаком метанола выдерживали при температуре 20°C в течение 4 ч, метанол упарили, к остатку добавили 15 мл воды, осадок отфильтровали и высушили его на воздухе. Получили 1.07 г (97%) имидазолина **389**. Тпл 165-167°C (H₂O), ИК (KBr), ν , cm^{-1} : 3425, 3247 (OH), 1610 (C=N). ЯМР ¹H (600 МГц, ДМСО-d₆, δ , м.д., J/Гц): 1.37 (6H, с, Me-11 и Me-12), 1.50 (2H, уш.д, ²J 12.4, H-6e), 1.71 (2H, уш.д, ²J 11.5, H-7e), 1.91 (2H, уш.ддд, *J*_{7a, 6a} 13.2, *J*_{7a, 8a} 12.2 H, ²J 11.5, H-7a), 2.02 (2H, уш.дд, *J*_{6a, 7a} 13.2, ²J 12.4, H-6a), 2.47 (1H, уш.дд, *J*_{8a, 7a}=*J*_{8a, 9a} 12.2, H-8a), 6.68 (2H, д, *J*_{3'', 2''} 8.1, H-3''), 6.82 (2H, д, *J*_{3', 2'} 8.3, H-3'), 7.04 (2H, д, *J*_{2'', 3''} 8.1, H-2''), 7.58 (1H, с, NOH-1), 7.74 (2H, д, *J*_{2', 3'} 8.3, H-2'), 9.10 (1H, с, OH-4''), 9.87 (1H, с, OH-4'). ЯМР ¹³C (150 МГц, ДМСО-d₆, δ , м.д.): 171.53 с (C-3), 159.14 с (C-4'), 155.24 с (C-4''), 137.39 с (C-1''), 129.29 д (C-2',6'), 127.34 д (C-2'',6''), 124.09 с (C-1'), 115.08 д (C-3',5'), 114.91 д (C-3'',5''), 88.25 с (C-5), 69.25 с (C-2), 42.34 д (C-8), 35.78 т (C-6,10), 31.45 т (C-7,9), 24.58 к (Me-11,12).



389

Найдено, %: С, 72.01; Н, 7.13; N, 7.58. $C_{22}H_{26}N_2O_3$. Вычислено, %: С, 72.11; Н, 7.15; N, 7.64.

2,2-Диметил-3,8-бис(4-гидроксифенил)-1,4-дiazаспиро[4.5]дец-3-ен-1-оксил (391). К раствору 2.62 ммоль (0.96 г) 1-гидрокси-2,2-диметил-3,8-бис(4-гидроксифенил)-1,4-дiazаспиро[4.5]дека-3-ена **389** в смеси 20 мл метанола и 5 мл хлороформа добавили 1.13 г (13.15 ммоль) диоксида марганца. Смесь перемешивали 2 ч при 20°C. Избыток окислителя отфильтровали, раствор концентрировали, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем, элюент – гексан:EtOAc = 1:1. Получили 0.470 г (49%) нитроксида **389**. Аналитический образец был получен переосаждением при нейтрализации его соли. Для этого 30 мг нитроксида **389** растворили в 3мл 5% водного раствора гидроксида натрия, затем подкислили 5% водной соляной кислотой до слабокислой реакции по универсальной индикаторной бумаге. Выпавший осадок радикала **389** отфильтровали, промыли водой, сушили на воздухе. Т.пл. (разл.) 191-193°C (вода), ИК (KBr), ν , cm^{-1} : 3228(OH), 1614, 1595 (C=N). ЭПР: триплет, A_N 14.12 Гс, g_{iso} 2.0058. Найдено, %: С 72.48, Н 6.83, N 7.51. $C_{22}H_{25}N_2O_3$. Вычислено, %: С 72.31, Н 6.90, N 7.67.

2,2-Диметил-3,8-бис(4-(4-алкокси)бензоилокси)фенил)-1,4-дiazаспиро[4.5]дец-3-ен-1-оксилы (4a-g) (общая методика). Раствор 1.8 ммоль 4-алкилоксибензойной кислоты в 2 мл хлористого тионила кипятили с обратным холодильником в течение 1.5 ч. Избыток $SOCl_2$ отогнали в вакууме водоструйного насоса, остаток растворили в 10 мл абсолютного ТГФ и добавили к суспензии 0.3 ммоль (0.110 г) 2,2-диметил-3,8-бис(4-гидроксифенил)-1,4-дiazаспиро[4.5]дека-3-ен-1-оксила **389**, 1.8 ммоль (0.201 г) *трет*-бутилата калия в 10 мл абсолютного ТГФ. Смесь перемешивали 1 ч, концентрировали, к остатку добавили 15 мл диэтилового эфира, промыли 2×10 мл насыщенного раствора $NaHCO_3$ и водой. Эфирный слой отделили, сушили над сульфатом магния, растворитель упарили, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем, элюент – гексан:EtOAc = 4:1. Аналитический образец получали кристаллизацией из этанола.

2,2-Диметил-3,8-бис(4-(4-октилокси)бензоилокси)фенил)-1,4-дiazаспиро[4.5]дец-3-ен-1-оксил (4a). Выход 25%. Т.пл. 127-129°C (EtOH), ИК (KBr), ν , cm^{-1} : 1730 (OH),

1604, 1571 (C=N). ЭПР: триплет, A_N 14.55 Гс, g_{iso} 2.0058. Найдено, %: С 75.56, Н 7.89, N 3.15. $C_{52}H_{65}N_2O_7$. Вычислено, %: С 75.24, Н 7.89, N 3.37.

2,2-Диметил-3,8-бис(4-(4-нонилокси)бензоилокси)фенил)-1,4-диазаспиро[4.5]-дец-3-ен-1-оксил (4b). Выход 47%. На термограмме ДСК при нагревании наблюдается два эндотермических пика при 100°C и 112°C; при охлаждении – два экзотермических пика: 101°C и 87°C. ИК (KBr), ν , cm^{-1} : 1732 (C=O), 1606, 1577 (C=N). ЭПР: триплет, A_N 14.55 Гс, g_{iso} 2.0058. Найдено, %: С 75.80, Н 8.11, N 3.20. $C_{54}H_{69}N_2O_7$. Вычислено, %: С 75.58, Н 8.10, N 3.26.

2,2-Диметил-3,8-бис(4-(4-децилокси)бензоилокси)фенил)-1,4-диазаспиро[4.5]-дец-3-ен-1-оксил (4c). Выход 30%. Т.пл. 110-112°C (EtOH), ИК (KBr), ν , cm^{-1} : 1727 (C=O), 1604, 1579 (C=N). ЭПР: триплет, A_N 14.55 Гс, g_{iso} 2.0058. Найдено, %: С 76.99, Н 8.25, N 3.13. $C_{56}H_{73}N_2O_7$. Вычислено, %: С 77.29, Н 8.46, N 3.22.

2,2-Диметил-3,8-бис(4-(4-ундецилокси)бензоилокси)фенил)-1,4-диазаспиро[4.5]-дец-3-ен-1-оксил (4d). Выход 26%. Т.пл. 84-86°C (EtOH), ИК (KBr), ν , cm^{-1} : 1726 (C=O), 1606, 1579 (C=N). ЭПР: триплет, A_N 14.55 Гс, g_{iso} 2.0058. Найдено, %: С 76.50, Н 8.56, N 3.05. $C_{58}H_{77}N_2O_7$. Вычислено, %: С 76.20, Н 8.49, N 3.06.

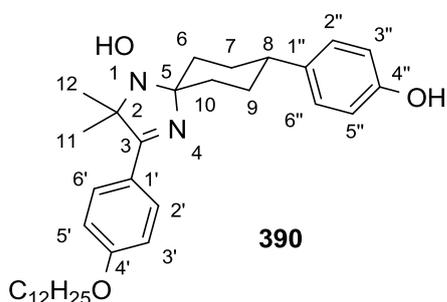
2,2-Диметил-3,8-бис(4-(4-додэцилокси)бензоилокси)фенил)-1,4-диазаспиро[4.5]-дец-3-ен-1-оксил (4d). Выход 52%. Т.пл. 106-108°C (EtOH), ИК (KBr), ν , cm^{-1} : 1726 (C=O), 1606, 1579 (C=N). ЭПР: триплет, A_N 14.55 Гс, g_{iso} 2.0058. Найдено, %: С 76.18, Н 8.67, N 2.83. $C_{60}H_{81}N_2O_7$. Вычислено, %: С 76.48, Н 8.66, N 2.97.

2,2-Диметил-3,8-бис(4-(4-тетрадецилокси)бензоилокси)фенил)-1,4-диазаспиро[4.5]-дец-3-ен-1-оксил (4f). Выход 35%. Т.пл. 92-94°C (EtOH), ИК (KBr), ν , cm^{-1} : 1730 (C=O), 1606, 1579 (C=N). ЭПР: триплет, A_N 14.55 Гс, g_{iso} 2.0058. Найдено, %: С 77.03, Н 9.03, N 2.57. $C_{64}H_{89}N_2O_7$. Вычислено, %: С 76.99, Н 8.99, N 2.81.

2,2-Диметил-3,8-бис(4-(4-гексадецилокси)бензоилокси)фенил)-1,4-диазаспиро[4.5]-дец-3-ен-1-оксил (4g). Выход 47%. На термограмме ДСК при нагревании наблюдается два эндотермических пика: 60°C и 87°C, при охлаждении – два экзотермических пика: 89°C и 46°C. ИК (KBr), ν , cm^{-1} : 1728 (C=O), 1606, 1579 (C=N). ЭПР: триплет, A_N 14.55 Гс, g_{iso} 2.0058. Найдено, %: С 77.71, Н 9.31, N 2.54. $C_{68}H_{97}N_2O_7$. Вычислено, %: С 77.45, Н 9.27, N 2.66.

1-Гидрокси-2,2-диметил-8-(4-гидроксифенил)-3-(4-додэцилокси)фенил)-1,4-диазаспиро[4.5]-дец-3-ен (390). Смесь 3 ммоль (0.570 г) 4-(4-гидроксифенил)циклогексанона **388** и 3 ммоль (1.200 г) 1-(4-(додэцилокси)фенил)-2-(гидроксиламино)-2-метилпропан-1-она **383e** в 30 мл насыщенного аммиаком метанола перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Выпавший осадок отфильтровали, промыли на фильтре водой

и метанолом, высушили до постоянного веса. Получили 1.130 г (70%) имидазолина **390**. Т.пл. 146-148°C (хлороформ-метанол), ИК (KBr), ν , cm^{-1} : 3228 (OH); 1602, 1573 (C=N). ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д., J/Гц): 0.83 (3H, м, CH_3), 1.20 (16H, м, 8CH_2), 1.34 (6H, с, Me-11 и Me-12 + 2H, м, CH_2), 1.49 (2H, м, H-6e), 1.68 (4H, м, H-7e), [1.86-2.04] (4H, м, H-7a, H-6a), 2.45 (1H, м, H-8a), 3.96 (2H, м, OCH_2), 6.65 (2H, д, $J_{3'',2''}$ 8.2, H-3''), 6.93 (2H, д, $J_{3',2'}$ 8.4, H-3'), 7.00 (2H, д, $J_{2'',3''}$ 8.2, H-2''), 7.56 (1H, с, NOH), 7.78 (2H, д, $J_{2',3'}$ 8.4, H-2'), 9.06 (1H, с, OH). ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 24.58 (C-11, C-12), 25.46 (C-7, C-8), 31.30 (C-6, C-10), 42.41 (C-8), 67.54 (C-2), 88.48 (C-5), 114.22 (C-3', C-5'), 114.97 (C-3'', C-5''), 125.55 (C-3), 127.38 (C-2'', C-6''), 129.23 (C-2', C-6'), 137.42 (C-1''), 155.31 (C-4''), 160.14 (C-4'), 171.54 (C-1'). Сигналы *O*-алкильной группы: 13.95 (CH_3), 22.10, 28.57, 28.72, 28.97, 29.02, 31.51, 35.82, 69.37 (OCH_2).



Найдено, %: C 76.12, H 9.30, N 5.26. $\text{C}_{34}\text{H}_{50}\text{N}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: C 76.36, H 9.42, N 5.24.

2,2-Диметил-8-(4-гидроксифенил)-3-(4-додeciлокси)фенил)-1,4-дiazаспиpо-[4.5]деc-3-ен-1-оксил (392). К раствору 1.87 ммоль (1.000 г) гидроксилamina **390** в 30 мл смеси метанол: CHCl_3 = 1:3 добавили 15.00 ммоль (1.290 г) диоксида марганца и перемешивали смесь в течение 2 ч. Избыток окислителя отфильтровали, растворитель упарили, остаток кристаллизовали из этанола методом горячего фильтрования. Получили 0.879 г (88%) нитроксида **392**. Т.пл. 141-143°C (EtOH), ИК (KBr), ν , cm^{-1} : 3410 (OH); 1608, 1589 (C=N). ЭПР: триплет, A_N 14.45 Гс, g_{iso} 2.0058. Найдено, %: C 76.20, H 9.11, N 5.26. $\text{C}_{34}\text{H}_{49}\text{N}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: C 76.51, H 9.25, N 5.25.

2,2-Диметил-8-(4-(4-(алкокси)бензоилокси)фенил)-3-(4-додeciлокси)фенил)-1,4-дiazаспиpо[4.5]деc-3-ен-1-оксилы 5a-g (общая методика). Раствор 0.9 ммоль 4-алкилоксибензойной кислоты в 2 мл хлористого тионила кипятили с обратным холодильником в течение 1.5 часов. Избыток SOCl_2 отогнали в вакууме водоструйного насоса, остаток растворили в 10 мл абсолютного ТГФ и добавили к суспензии, содержащей 0.3 ммоль (0.160 г) 2,2-диметил-8-(4-гидроксифенил)-3-(4-додeciлокси)фенил)-1,4-дiazаспиpо[4.5]деc-3-ен-1-оксила **392** и 0.9 ммоль (0.101 г) *трет*-бутилата калия в 10 мл абсолютного тетрагидрофурана. Смесь перемешивали в

течение 1 ч, растворитель упарили, к остатку добавили 15 мл диэтилового эфира, раствор промыли 2×10 мл насыщенного раствора NaHCO₃ и водой. Эфирный слой отделили, сушили над сульфатом магния и концентрировали. Остаток хроматографировали колонке с силикагелем, элюент - гексан:EtOAc = 4:1. Аналитический образец получали кристаллизацией из этанола.

2,2-Диметил-8-(4-(4-(октилокси)бензоилокси)фенил)-3-(4-додецилокси)фенил)-1,4-дiazаспиро[4.5]дец-3-ен-1-оксил (5a). Выход 59%. На термограмме ДСК при нагревании наблюдается два эндотермических пика при 98°C и 112°C. ИК (KBr), ν , см⁻¹: 1726 (C=O); 1606, 1566 (C=N). ЭПР: триплет, A_N 14.55 Гс, g_{iso} 2.0058. Найдено, %: С 75.56, Н 7.89, N 3.15. C₄₉H₆₉N₂O₅. Вычислено, %: С 75.24, Н 7.89, N 3.37.

2,2-Диметил-8-(4-(4-(нонилокси)бензоилокси)фенил)-3-(4-додецилокси)фенил)-1,4-дiazаспиро[4.5]дец-3-ен-1-оксил (5b). Выход 42%. На термограмме ДСК при нагревании наблюдается два эндотермических пика при 99°C и 106°C. ИК (KBr), ν , см⁻¹: 1724 (C=O); 1606, 1566 (C=N). ЭПР: триплет, A_N 14.55 Гс, g_{iso} 2.0058. Найдено, %: С 76.93, Н 8.98, N 3.70. C₅₀H₇₁N₂O₅. Вычислено, %: С 76.98, Н 9.17, N 3.59.

2,2-Диметил-8-(4-(4-(децилокси)бензоилокси)фенил)-3-(4-додецилокси)фенил)-1,4-дiazаспиро[4.5]дец-3-ен-1-оксил (5c). Выход 53%. Т.пл. 103-105°C (EtOH), ИК (KBr), ν , см⁻¹: 1722 (C=O), 1604, 1566 (C=N). ЭПР: триплет, A_N 14.55 Гс, g_{iso} 2.0058. Найдено, %: С 76.90, Н 9.12, N 3.48. C₅₁H₇₃N₂O₅. Найдено, %: С 77.13, Н 9.27, N 3.53.

2,2-Диметил-8-(4-(4-(ундецилокси)бензоилокси)фенил)-3-(4-додецилокси)фенил)-1,4-дiazаспиро[4.5]дец-3-ен-1-оксил (5d). Выход 79%. Т.пл. 94-96°C (EtOH), ИК (KBr), ν , см⁻¹: 1722 (C=O); 1606, 1581 (C=N). ЭПР: триплет, A_N 14.55 Гс, g_{iso} 2.0058. Найдено, %: С 77.19, Н 9.33, N 3.40. C₅₂H₇₅N₂O₅. Вычислено, %: С 77.28, Н 9.35, N 3.47.

2,2-Диметил-8-(4-(4-(додецилокси)бензоилокси)фенил)-3-(4-додецилокси)фенил)-1,4-дiazаспиро[4.5]дец-3-ен-1-оксил (5e). Выход 49%. На термограмме ДСК при нагревании наблюдается два эндотермических пика при 93°C и 109°C. ИК (KBr), ν , см⁻¹: 1722 (C=O), 1604, 1566 (C=N). ЭПР: триплет, A_N 14.55 Гс, g_{iso} 2.0058. Найдено, %: С 77.34, Н 9.35, N 3.43. C₅₃H₇₇N₂O₅. Вычислено, %: С 77.42, Н 9.44, N 3.41.

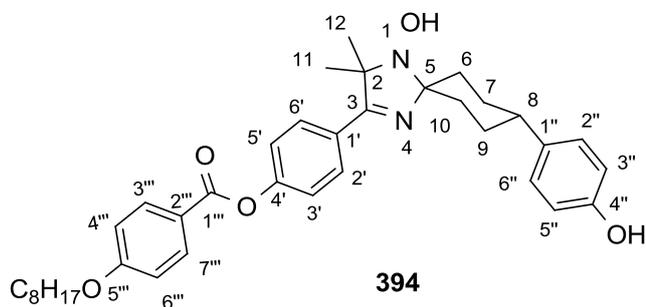
2,2-Диметил-8-(4-(4-(тетрадецилокси)бензоилокси)фенил)-3-(4-додецилокси)фенил)-1,4-дiazаспиро[4.5]дец-3-ен-1-оксил (5f). Выход 86%. На термограмме ДСК при нагревании наблюдается один экзотермический пик при 55°C, два эндотермических пика при 62°C, 94°C; при охлаждении – три экзотермических пика при 68°C, 57°C и 51°C. ИК (KBr), ν , см⁻¹: 1722 (C=O), 1606, 1581 (C=N). ЭПР: триплет, A_N 14.55 Гс, g_{iso} 2.0058. Найдено, %: С 77.91, Н 9.68, N 3.20. C₅₅H₈₁N₂O₅. Вычислено, %: С 77.69, Н 9.60, N 3.29.

2,2-Диметил-8-(4-(4-(гексадецилокси)бензоилокси)фенил)-3-(4-додецилокси)-фенил)-1,4-дiazаспиро[4.5]дец-3-ен-1-оксил (5g). Выход 86%. Тпл. 109-111°C (EtOH), ИК (KBr), ν , cm^{-1} : 1722 (C=O), 1606, 1581 (C=N). ЭПР: триплет, A_N 14.55 Гс, g_{iso} 2.0058. Найдено, %: С 77.90, Н 9.64, N 3.11. $C_{57}H_{85}N_2O_5$. Вычислено, %: С 77.95, Н 9.75, N 3.19.

2,2-Диметил-8-(4-(4-(октилокси)бензоилокси)фенил)-3-(4-гидрокси)фенил)-1,4-дiazаспиро[4.5]дец-3-ен-1-оксил (393). Раствор 1.1 ммоль (0.275 г) 4-октилоксибензойной кислоты в 1 мл хлористого тионила кипятили с обратным холодильником в течение 1.5 часов. Избыток SOCl_2 отогнали в вакууме водоструйного насоса, остаток растворили в 10 мл абсолютного ТГФ и добавили к суспензии 1 ммоль (0.365 г) 2,2-диметил-3,8-бис(4-гидроксифенил)-1,4-дiazаспиро[4.5]дека-3-ен-1-оксила **391** и 1.1 ммоль (0.123 г) *трет*-бутилата калия в 10 мл абсолютного ТГФ. Смесь перемешивали в течение 1 ч, растворитель упарили, к остатку добавили 15 мл диэтилового эфира, промыли 2×7 мл насыщенного раствора NaHCO_3 и водой. Эфирный слой отделили, сушили над сульфатом магния, концентрировали, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем элюент гексан:EtOAc = 4:1, получили 0.167 г (28%) нитроксида **393**. Аналитический образец получили кристаллизацией из этанола. Т.пл. 166-168°C (EtOH), ИК (KBr), ν , cm^{-1} : 3319 (OH), 1718 (C=O), 1602, 1571 (C=N). ЭПР: триплет, A_N 14.55 Гс, g_{iso} 2.0058. Найдено, %: С 74.45, Н 7.52, N 4.71. $C_{53}H_{68}N_2O_7$. Вычислено, %: С 74.34, Н 7.59, N 4.69.

1-Гидрокси-2,2-диметил-8-(4-(4-(октилокси)бензоилокси)фенил)-3-(4-гидрокси)фенил)-1,4-дiazаспиро[4.5]дец-3-ен (394). К раствору 0.24 ммоль (0.130 г) 2,2-диметил-8-(4-(4-(октилокси)бензоилокси)фенил)-3-(4-гидрокси)фенил)-1,4-дiazаспиро[4.5]дека-3-ен-1-оксила **393** в 3.5 мл ацетона добавили 0.44 ммоль (0.029 г) цинковой пыли, после чего к полученной суспензии при перемешивании добавили раствор 0.24 ммоль (0.013 г) NH_4Cl в 0.1 мл воды и перемешивали в течение 1 ч при 20°C в атмосфере аргона. Неорганический осадок отфильтровали, фильтрат концентрировали, остаток смешали с этиловым спиртом, осадок отфильтровали, промыли этанолом. Получили 0.042 г (32%) 1-гидрокси-3-имидазолина **394**. Т.пл. 174-176 °С, ИК (KBr), ν , cm^{-1} : 1720 (C=O), 1608, 1582 (C=N). ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д., J/Гц): 0.85 (3H, м, CH_3), 1.26 (10H, м, 5CH_2), 1.42 (6H, с, Me-11 и Me-12 + 2H, м, CH_2), 1.56 (2H, м, H-6e), 1.75 (2H, м, H-7e), 1.93 (2H, м, H-7a), 2.06 (2H, м, H-6a), 2.47 (1H, м, H-8a), 6.68 (2H, д, $J_{3'',2''}$ 8.04, H-3''), 7.06 (2H, д, $J_{2'',3''}$ 8.04, H-2''), 7.10 (2H, д, $J_{3',2'}$ 8.55, H-3'), 7.34 (2H, д, $J_{3''',4''}$ 7.48, H-4'''), 7.68 (1H, с, NOH), 7.96 (2H, д, $J_{4''',3''}$ 7.48, H-3'''), 8.08 (2H, д, $J_{3'',2''}$ 8.55, H-3''), 9.11 (1H, с, OH). ЯМР ^{13}C (100МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 24.46 (C-11,12), 31.26 (C-7,9), 35.84 (C-6,10), 42.37 (C-8), 69.61 (C-2), 88.97 (C-5), 114.70 (C-4''', 6'''), 114.98 (C-3'', 5''), 120.61 (C-2'''),

122.06 (C-3', 5'), 127.44 (C-2'',6''), 129.03 (C 2',6'), 130.90 (C-1'), 132.09 (C-3''',7'''), 137.39 (C-1''), 152.18 (C-4'), 155.33 (C-4''), 163.96 (C-5'''), 164.00 (C₁'') 171.70 (C-3). Сигналы *O*-алкильной группы: 13.21 (CH₃), 22.12, 25.44, 28.52, 26.67, 28.74, 31.51, 68.10 (OCH₂).



Найдено, %: С, 74.12; Н, 7.71; N, 4.65%. C₃₇H₄₆N₂O₅. Вычислено, %: С, 74.22; Н, 7.74; N, 4.68%.

2,2-Диметил-8-(4-(4-(октилокси)бензоилокси)фенил)-3-(4-(4-(нонилокси)бензоилокси)фенил)-1,4-дiazаспиро[4.5]дец-3-ен-1-оксил (395). Раствор 0.3 ммоль (0.079 г) 4-нонилоксибензойной кислоты в 1 мл SOCl₂ кипятили с обратным холодильником в течение 1.5 ч, избыток реагента отогнали в вакууме водоструйного насоса, остаток растворили в 10 мл абсолютного ТГФ и добавили к суспензии 0.25 ммоль (0.149 г) 2,2-диметил-8-(4-(4-(октилокси)бензоилокси)фенил)-3-(4-гидрокси)фенил)-1,4-дiazаспиро[4.5]дека-3-ен-1-оксила **393** и 0.3 ммоль (0.034 г) триэтиламина в 10 мл абсолютного ТГФ. Смесь перемешивали 1 ч, упарили растворитель к остатку добавили 15 мл Et₂O, промыли насыщенным раствором NaHCO₃ и водой. Эфирный слой отделили, сушили над MgSO₄, концентрировали. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем элюент - гексан:EtOAc = 4:1, получили 45 мг (21%) нитроксида **393**. Т.пл. 112-114°C (EtOH), ИК (KBr), ν, см⁻¹: 1732 (C=O), 1606, 1577 (C=N). ЭПР: триплет, A_N 14.55 Гс., g_{iso} 2.0058. Найдено, %: С 75.62, Н 7.94, N 3.16. C₅₃H₆₇N₂O₇. Вычислено, %: С 75.41, Н 8.00, N 3.32.

2,2-Диметил-8-(4-гидрокси)-3-[(4-алкокси)фенил]-1,4-дiazаспиро[4.5]дец-3-ен-1-оксила (396a,c,e-g) (общая методика). Раствор 5 ммоль (4-алкилокси)фенил)-2-(гидроксиламино)-2-метилпропан-1-она гидрохлорида **383**, 6 ммоль (0.678 г) 4-гидроксициклогексанона в 75 мл метанола, насыщенного аммиаком, выдерживали при 20°C в течение 6 ч в атмосфере аргона, смесь концентрировали, к остатку добавили 30 мл воды, осадок отфильтровали. К полученному осадку добавили 50 мл хлороформа и 25 ммоль (2.150 г) диоксида марганца, суспензию перемешивали 2 ч при 20°C, избыток окислителя отфильтровали, фильтрат упарили в вакууме. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем элюент: гексан:этилацетат = 2:1. Аналитический образец получили кристаллизацией из этанола.

2,2-Диметил-8-(4-гидрокси)-3-[(4-октилокси)фенил]-1,4-диазаспиро[4.5]дец-3-ен-1-оксил (396a). Выход 52%. Т.пл. 71-73°C (гексан - этилацетат), ИК (KBr), ν , cm^{-1} : 3415 (ОН), 1606, 1568 (C=N). ЭПР: триплет, $A_N = 14.53$ Гс, g_{iso} 2.0058. Найдено, %: С 71.92, Н 9.13, N 6.90. $\text{C}_{24}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: С 71.78, Н 9.29, N 6.98.

2,2-Диметил-8-(4-гидрокси)-3-[(4-децилокси)фенил]-1,4-диазаспиро[4.5]дец-3-ен-1-оксил (396c). Выход 43%. Т.пл. 93-95°C (гексан - этилацетат), ИК (KBr), ν , cm^{-1} : 3417 (ОН); 1606, 1566 (C=N). ЭПР: триплет, A_N 14.53 Гс, g_{iso} 2.0058. Найдено, %: С 72.57, Н 9.40, N 6.32. $\text{C}_{26}\text{H}_{41}\text{N}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: С 72.69, Н 9.62, N 6.52.

2,2-Диметил-8-(4-гидрокси)-3-[(4-додецилокси)фенил]-1,4-диазаспиро[4.5]дец-3-ен-1-оксил (396e). Выход 44%. Т.пл. 109-111°C (гексан - этилацетат), ИК (KBr), ν , cm^{-1} : 3415 (ОН); 1604, 1568 (C=N). ЭПР: триплет, $A_N = 14.53$ Гс, g_{iso} 2.0058. Найдено, %: С 73.71, Н 9.88, N 5.94. $\text{C}_{28}\text{H}_{45}\text{N}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: С 73.48, Н 9.91, N 6.12.

2,2-Диметил-8-(4-гидрокси)-3-[(4-тетрадецилокси)фенил]-1,4-диазаспиро[4.5]дец-3-ен-1-оксил (396f). Выход 45%. Т.пл. 105-107°C (гексан - этилацетат), ИК (KBr), ν , cm^{-1} : 3415 (ОН); 1604, 1568 (C=N). ЭПР: триплет, $A_N = 14.53$ Гс, g_{iso} 2.0058. Найдено, %: С 74.01, Н 10.11, N 5.70. $\text{C}_{24}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: С 74.18, Н 10.17, N 5.77.

2,2-Диметил-8-(4-гидрокси)-3-[(4-гексадецилокси)фенил]-1,4-диазаспиро[4.5]дец-3-ен-1-оксил (396g). Выход 45%. Т.пл. 101-103°C (гексан - этилацетат), ИК (KBr), ν , cm^{-1} : 3415 (ОН); 1606, 1568 (C=N). ЭПР: триплет, $A_N = 14.53$ Гс, g_{iso} 2.0058. Найдено, %: С 74.91, Н 10.32, N 5.12. $\text{C}_{32}\text{H}_{53}\text{N}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: С 74.81, Н 10.40, N 5.45.

2,2-Диметил-8-(4-тетрадецилокси)-3-(4-(4-алкокси)бензоилокси)фенил-1,4-диазаспиро[4.5]дец-3-ен-1-оксилы 6a-b (общая методика). В круглодонную колбу на 10 мл поместили 0.193 г (0.4 ммоль) 2,2-диметил-3-(4-тетрадецилокси)фенил-1,4-диазаспиро[4.5]дека-3-ен-1-оксил-8-ола **396f**, 0.445 г (1.7 ммоль) трифенилфосфина, 1.6 ммоль 4-алкилоксибензойной кислоты и 4 мл абсолютного тетрагидрофурана, колбу продули аргоном и заткнули резиновой пробкой. К полученной смеси при перемешивании при помощи шприца добавили 1.6 ммоль (0.278 г) диэтилазодикарбоксилата (DEAD) и перемешивали при 20°C в течение 1 суток. Смесь концентрировали в вакууме водоструйного насоса, к остатку добавили Et_2O и охладили на ледяной бане. Осадок отфильтровали, фильтрат концентрировали, остаток хроматографировали на пластине с силикагелем элюент - гексан: EtOAc = 4:1, собирали фракции с R_f 0.30 (*цис*-изомер **6**) и с R_f 0.35 (*транс*-изомер **6**). Суммарный выход соединений составил 39%.

(5s,8s)-2,2-Диметил-8-(4-тетрадецилокси)-3-(4-(4-ундецилокси)бензоилокси)фенил-1,4-диазаспиро[4.5]дец-3-ен-1-оксил (цис-6a). Т.пл. 61-63°C (гексан), ИК (KBr), ν , cm^{-1} :

1716 (C=O), 1608, 1596 (C=N). ЭПР: триплет, A_N 14.53 Гс, g_{iso} 2.0058. Найдено, %: С 75.53, Н 9.45, N 4.06. $C_{45}H_{69}N_2O_5$. Вычислено, %: С 75.27, Н 9.69, N 3.90.

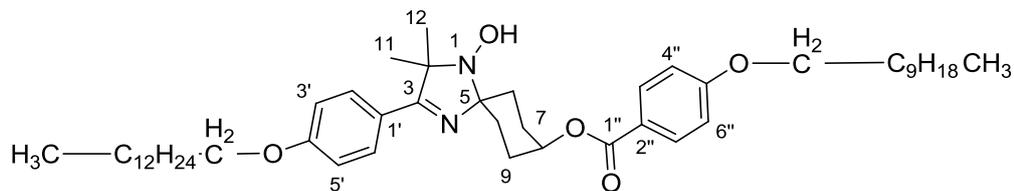
(5*r*,8*r*)-2,2-Диметил-8-(4-тетрадецилокси)-3-(4-(4-ундецилокси)бензоилокси)фенил-1,4-дiazаспиро[4.5]дец-3-ен-1-оксил (транс-6а). Т.пл. 68-70°C (гексан), ИК (KBr), ν , cm^{-1} : 1706 (C=O), 1608, 1596 (C=N). ЭПР: триплет, A_N 14.53 Гс, g_{iso} 2.0058. Найдено, %: С 75.06, Н 9.47, N 4.08. $C_{45}H_{69}N_2O_5$. Вычислено, %: С 75.27, Н 9.69, N 3.90.

(5*s*,8*s*)-2,2-Диметил-8-(4-тетрадецилокси)-3-(4-(4-ундецилокси)бензоилокси)фенил-1,4-дiazаспиро[4.5]дец-3-ен-1-оксил (цис-6б). Т.пл. 80-82°C (гексан), ИК (KBr), ν , cm^{-1} : 1712 (C=O), 1604, 1581 (C=N). ЭПР: триплет, A_N 14.53 Гс, g_{iso} 2.0058. Найдено, %: С 75.76, Н 9.83, N 3.90. $C_{48}H_{75}N_2O_5$. Вычислено, %: С 75.85, Н 9.95, N 3.69.

(5*r*,8*r*)-2,2-Диметил-8-(4-тетрадецилокси)-3-(4-(4-ундецилокси)бензоилокси)фенил-1,4-дiazаспиро[4.5]дец-3-ен-1-оксил (транс-6б). Т.пл. 76-78°C (гексан), ИК (KBr), ν , cm^{-1} : 1706 (C=O), 1608, 1594 (C=N). ЭПР: триплет, $A_N = 14.53$ Гс, g_{iso} 2.0058. Найдено, %: С 75.81, Н 9.84, N 3.85. $C_{48}H_{75}N_2O_5$. Вычислено, %: С 75.85, Н 9.95, N 3.69.

(5*s*,8*s*)-1-Гидрокси-2,2-диметил-8-(4-тетрадецилокси)-3-(4-(4-ундецилокси)бензоилокси)фенил-1,4-дiazаспиро[4.5]дец-3-ен (цис-397б). К раствору 0.067 ммоль (0.051 г) (5*S*,8*S*)-2,2-диметил-8-(4-тетрадецилокси)-3-(4-(4-ундецилокси)бензоилокси)фенил-1,4-дiazаспиро[4.5]дека-3-ен-1-оксила *цис*-6б в 1.5 мл тетрагидрофурана добавили 0.130 ммоль (8 мг) цинковой пыли, затем к полученной суспензии при перемешивании добавили раствор 0.068 ммоль (4 мг) хлорида аммония в 0.05 мл воды и перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре в атмосфере аргона. Избыток цинка отфильтровали, фильтрат концентрировали. К остатку добавили этиловый спирт, отфильтровали осадок, промыли этиловым спиртом. Получили 0.041 г (80%) гидроксиламинопроизводного *цис*-397б. Т.пл. 89-91 °С, ИК (KBr), ν , cm^{-1} : 1709 (C=O), 1608, 1596 (C=N). ЯМР 1H (500 МГц, $CDCl_3 + DMCO-d_6$, δ , м.д., $J/Гц$): 0.80 и 0.80 (каждый 3H, т, $J = 6.9$, $alk'-CH_3'$ и $alk''-CH_3''$), 1.13–1.40 (38H, м, alk' и alk''), 1.37 (6H, с, $CH_3-11,12$), 1.41 (2H, ддд, $^2J = 13.0$, $J_{6e,7a} = 3.7$, $J_{6e,7e} = 3.1$, H-6e,10e), 1.67-1.75 (4H, м, $OCH_2'CH_2'-alk'$ и $OCH_2''CH_2''-alk''$), 1.94 (2H, м, $^2J = 13.0$, $J_{7e,6a} = J_{7e,8e} = 4.0$, $J_{7e,6e} = 3.1$, H-7e,9e), 2.08 (2H, дддд, $^2J = 13.0$, $J_{7a,6a} = 12.7$, $J_{7a,6e} = 3.7$, $J_{7a,8e} = 3.0$, H-7a,9a), 2.25 (2H, ддд, $^2J = 13.0$, $J_{6a,7a} = 12.7$, $J_{6a,7e} = 4.0$, H-6a,10a), 3.92 (2H, т, $J = 6.5$, $OCH_2'-alk'$), 3.95 (2H, т, $J = 6.5$, $OCH_2''-alk''$), 5.14 (1H, дддд, $J_{8e,7e} = J_{8e,9e} = 4.0$, $J_{8e,7a} = J_{8e,9a} = 3.0$, H-8e), 6.82 (2H, д, $J_{3',2'} = 8.8$, H-3',5'), 6.86 (2H, д, $J_{4'',3''} = 8.8$, H-4'',6''), 7.37 (1H, с, NOH), 7.71 (2H, д, $J_{2',3'} = 8.8$, H=2',6'), 7.90 (2H, д, $J_{3'',4''} = 8.8$, H-3'',7''). ЯМР ^{13}C (150 МГц, $DMCO-d_6$, δ , м.д.): Сигналы остова: 172.08 с (C-3), 164.90 с (C-1''), 162.26 с (C-5''), 159.96 с (C-4'), 130.88 д (C-3'',7''), 128.84 д (C-2',6'), 125.47 с (C-1'), 122.51 с (C-2''), 113.62 д (C-3',5',4'',6''), 88.53 с (C-5), 70.07 с (C-2), 69.30 д (C-8), 30.51 т (C-6,10), 27.34 т (C-7,9),

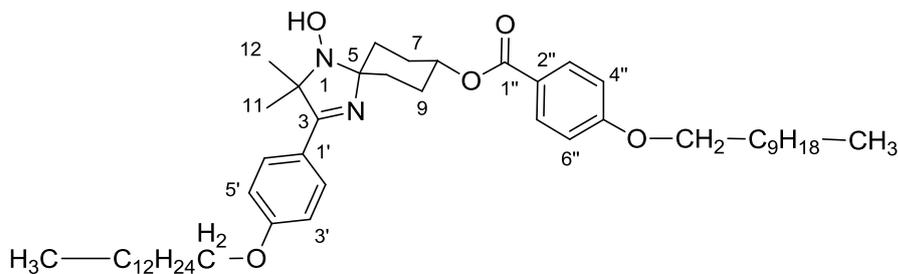
24.51 к (Me-11,12). Сигналы алкильных заместителей (все – т): 67.60 (OCH_2''), 67.38 (OCH_2'), 31.25, 31.24, 29.01, 29.00, 28.97, 28.94, 28.93, 28.91, 28.72, 28.68, 28.67, 28.54, 28.48, 25.38, 25.36, 22.04, 13.70 к (Me', Me'').



(5s, 8s)-397b

Найдено, %: С, 75.79; Н 9.94, N 3.69. $\text{C}_{48}\text{H}_{76}\text{N}_2\text{O}_5$. Вычислено, %: С, 75.74; Н, 10.06; N, 3.68.

(5r, 8r)-4-Гидрокси-2-(4-тетрадецилоксифенил)-3,3-диметил-1,4-дiazаспиро[4.5]дец-1-ен-8-ил 4-ундецилоксибензоат (*trans*-397b). Выход 80%. Т.пл. 87-89 °С, ИК (KBr), ν , cm^{-1} : 1708 (C=O), 1607, 1597 (C=N). ЯМР ^1H (500 МГц, $\text{CDCl}_3 + \text{DMCO-d}_6$, δ , м.д. $J/\text{Гц}$): 0.82 и 0.83 (каждый 3H, т, $J = 6.9$, $\text{alk}'\text{-CH}_3'$ и $\text{alk}''\text{-CH}_3''$), 1.16–1.44 (38H, м, alk' и alk''), 1.37 (6H, с, 2 CH_3 -11,12), 1.56 (2H, м, $^2J = 12.5$, $J_{6e,7a} = 3.7$, $J_{6e,7e} = 3.1$, H-6e,10e), 1.68-1.75 (4H, м, $\text{OCH}_2'\text{CH}_2'\text{-alk}'$ и $\text{OCH}_2''\text{CH}_2''\text{-alk}''$), 1.97 (2H, м, $^2J = 11.5$, $J_{7e,8a} = 5.0$, $J_{7e,6a} = 4.0$, $J_{7e,6e} = 3.1$, H-7e,9e), 2.00 (2H, м, $J_{7a,6a} = 12.7$, $^2J = 11.5$, $J_{7a,8a} = 10.0$, $J_{7a,6e} = 3.7$, H-7a,9a), 2.01 (2H, м, $J_{6a,7a} = 12.7$, $^2J = 12.5$, $J_{6a,7e} = 4.0$, H-6a,10a), 3.96 и 3.98 (каждый 2H, т, $J = 6.5$, $\text{OCH}_2'\text{-alk}'$ и $\text{OCH}_2''\text{-alk}''$), 4.90 (1H, м, $J_{8a,7a} = J_{8a,9a} = 10.0$, $J_{8a,7e} = J_{8a,9e} = 5.0$, H-8a), 6.89 (2H, д, $J_{3',2'} = 8.8$, H-3',5'), 6.92 (2H, д, $J_{4'',3''} = 8.8$, H-4'',6''), 7.57 (1H, с, NOH), 7.78 (2H, д, $J_{2',3'} = 8.8$, H-2',6'), 7.88 (2H, д, $J_{3'',4''} = 8.8$, H-3'',7''). ЯМР ^{13}C (125 МГц, DMCO-d_6 , δ , м.д.): Сигналы остова: 171.91 (с, C-3), 164.88 (с, C-1''), 162.38 (с, C-5''), 160.13 (с, C-4'), 131.05 (д, C-3'',7''), 129.11 (д, C-2',6'), 125.33 (с, C-1'), 122.26 (с, C-2''), 113.90 и 113.87 (д, C-3',5' и C-4'',6''), 88.05 (с, C-5), 72.47 (д, C-8), 69.92 (с, C-2), 33.09 (т, C-6,10), 28.43 (т, C-7,9), 24.47 (к, Me-11,12). Сигналы алкильных заместителей (все – т): 67.67 и 67.44 (OCH_2' и OCH_2''), 31.32, 29.07, 29.06, 29.04, 29.01, 28.99, 28.78, 28.77, 28.74, 28.60, 28.53, 25.47, 25.42, 22.12, 13.88 (к, Me', Me'').



Найдено, %: С, 75.80; Н 9.92, N 3.70. $\text{C}_{48}\text{H}_{76}\text{N}_2\text{O}_5$. Вычислено, %: С, 75.74; Н, 10.06; N, 3.68.

***N*-Бензилиден-1-(4-бензилоксифенил)-2-метил-1-оксопропан-2-амин оксид (399).**

Смесь 50 ммоль (14.150 г) *N*-бензилиден-1-(4-гидроксифенил)-2-метил-1-оксопропан-2-амин оксида **380**, 130 ммоль (16.455 г) бензилхлорида, 100 ммоль (5.600 г) гидроксида калия в 100 мл абсолютного этанола кипятили при перемешивании в течение 9 ч. Смесь охладили в ледяной бане, осадок отфильтровали, промыли водой и этиловым спиртом. После кристаллизации из спирта, получили 7.230 г (39%) нитрона **399**. Т.пл. 153-155°C (этанол), ИК (KBr), ν , cm^{-1} : 1676 (C=O), 1602, 1575 (C=N). ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 1.85 (6H, с, 2CH₃), 5.03 (2H, с, OCH₂), 6.89 (2H, д, аром., $J = 9.0$), 7.27-7.41 (9H, м, (8H, аром. + 1H, C₆H₅CH=N→O)), 7.95 (2H, д, аром., $J = 9.0$), 8.15-8.21 (2H, м, аром.). ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 25.8 (2CH₃), 69.9 (C(CH₃)₂), 80.2 (OCH₂C₆H₅), 114.5 (2CH, аром.), 126.6 (C, аром.), 127.3 (2CH, аром.), 128.0 (CH, аром.), 128.4 (CH, аром.), 128.5 (2CH, аром.), 128.5 (2CH, аром.), 130.2 (C, аром), 130.4 (2CH, аром.), 131.2 (2CH, аром), 133.4 (C₆H₅CH=N→O), 135.8 (C, аром.), 162.5 (C, аром.), 194.0 (C=O). Найдено, %: C 76.97, H 5.99, N 3.67. C₂₄H₂₃NO₃. Вычислено, %: C 77.19, H 6.21, N 3.75.

1-(4-(Бензилокси)фенил)-2-(гидроксиламино)-2-метилпропан-1-он гидрохлорид (400). Смесь 3 ммоль (1.119 г) *N*-бензилиден-1-(4-бензилоксифенил)-2-метил-1-оксопропан-2-амин оксида (**399**), 3 мл диэтилового эфира и 3 мл концентрированной соляной кислоты перемешивали при комнатной температуре в течение 45 мин. Смесь охладили в ледяной бане, осадок отфильтровали, промыли водой и диэтиловым эфиром. Перекристаллизацией из ацетона получили 0.820 г (85%) гидрохлорида 1,2-гидроксиламинокетона **400**. Т.пл. 169-171°C (ацетон), ИК (KBr), ν , cm^{-1} : 1679 (C=O). ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 1.72 (6H, с, 2CH₃), 5.22 (2H, с, OCH₂), 7.13 (2H, д, аром., $J = 8.8$), 7.14-7.46 (5H, м, аром.), 7.99 (2H, д, аром, $J = 8.8$), 10.84 (1H, уш. с, NH₂⁺OH), 11.75 (2H, уш. с, NH₂⁺OH). ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 20.8 (2CH₃), 69.1 (C(CH₃)₂), 69.9 (OCH₂C₆H₅), 115.2 (2CH, аром.), 126.0 (C, аром.), 128.1 (2CH, аром.), 128.3 (CH, аром.), 128.8 (2CH, аром.), 132.2 (2CH, аром.), 136.6 (C, аром.), 162.7 (C, аром.), 196.3 (C=O). Найдено, %: C 63.23, H 5.99, N 4.33, Cl 10.96. C₁₇H₂₀ClNO₃. Вычислено, %: C 63.45, H 6.26, N 4.35, Cl 11.02.

2,2-Диметил-8-(4-гидрокси)-3-(4-(бензилокси)фенил)-1,4-дiazаспиро[4.5]дец-3-ен-1-оксил (401). Смесь 4.5 ммоль (1.456 г) 1-(4-(бензилокси)фенил)-2-(гидроксиламино)-2-метилпропан-1-она **400**, 4.5 ммоль (0.513 г) 4-гидроксициклогексанона в 40 мл насыщенного аммиаком метанола перемешивали при 20°C в течение 3-х часов в атмосфере аргона. После упаривания метанола остаток смешали с 10 мл воды, осадок отфильтровали и высушили на воздухе до постоянного веса. К раствору вещества в 45 мл CHCl₃ добавили 22.5 ммоль (1.96 г) диоксида марганца и перемешивали в течение 2 ч.

После фильтрования и упаривания фильтрата, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем элюент гексан:этилацетат = 2:1, получили 0.705 г (41%) нитроксида **401**. Т.пл. 123-125°C (гексан), ИК (KBr), ν , cm^{-1} : 3415 (ОН), 1606, 1568 (C=N). ЭПР: триплет, A_N 14.53 Гс, g_{iso} 2.0058. Найдено, %: С 72.46, Н 7.08, N 7.36. $C_{23}H_{27}N_2O_3$. Вычислено, %: С 72.80, Н 7.17, N 7.38.

8-Гидрокси-3-(4-гидроксифенил)-2,2-диметил-1,4-дiazаспиро[4.5]дец-3-ен-1-оксил (398). *Метод А*: Раствор 0.195 г (1 ммоль) 1-(4-гидроксифенил)-2-(гидроксиламино)-2-метилпропан-1-она **381**, 0.114 г (1 ммоль) 4-гидроксициклогексанона и 0.308 г (4 ммоль) ацетата аммония кипятили в течение 4 ч. Растворитель упарили, остаток смешали с 7 мл ацетона, выпавший осадок отфильтровали. Фильтрат упарили, остаток растворили в 10 мл $CHCl_3$ и добавили 0.430 г (5 ммоль) MnO_2 . Суспензию перемешивали в течение 2 ч, отфильтровали осадок окислителя, фильтрат упарили. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем, элюент гексан-EtOAc, 1:1. Выход 0.109 г (38%);

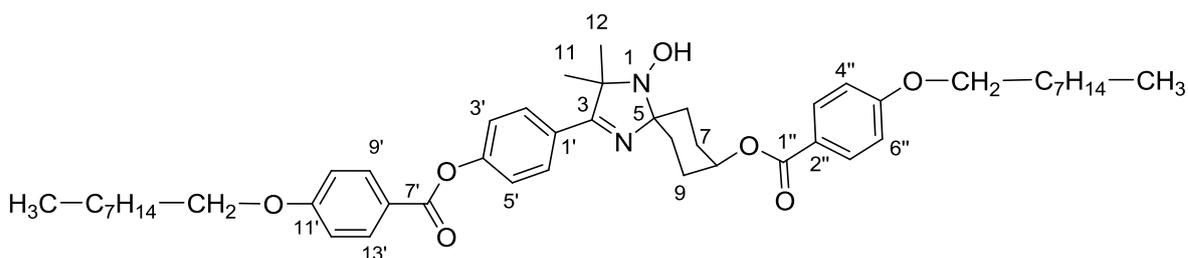
Метод В: К раствору 0.317 г (0.836 ммоль) 2,2-диметил-8-(4-гидрокси)-3-(4-(бензилокси)фенил)-1,4-дiazаспиро[4.5]дека-3-ен-1-оксила (**401**) в смеси 6 мл EtOH и 2 мл THF добавили 0.100 г Pd/C, полученную суспензию гидрировали при 20°C и атмосферном давлении в течение 1.5 ч. Катализатор отфильтровали, фильтрат концентрировали, остаток растворили в 20 мл метанола, добавили 1.000 г (11.494 ммоль) двуокиси марганца и перемешивали 2 ч при комнатной температуре. Избыток окислителя отфильтровали, фильтрат упарили в вакууме водоструйного насоса, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем элюент гексан: этилацетат = 1:1. Получили 0.109 г (45%) нитроксида **381**. Т.пл. 192-194°C (гексан), ИК (KBr), ν , cm^{-1} : 3425, 3141 (ОН), 1608, 1577 (C=N). ЭПР: триплет, A_N 14.53 Гс, g_{iso} 2.0058. Найдено, %: С 66.43, Н 7.19, N 9.67. $C_{16}H_{21}N_2O_3$. Вычислено, %: С 66.41, Н 7.32, N 9.68.

Цис- и транс-3,3-диметил-8-[(4-нонилокси)бензоил]окси-2-{4-[(4-нонилокси)бензоил]фенил}-1,4-дiazаспиро[4.5]дец-3-ен-4-оксилы (7). В круглодонную колбу, заполненную аргоном, поместили 0.103 г (0.35 ммоль) 8-гидрокси-2-(4-гидроксифенил)-3,3-диметил-1,4-дiazаспиро[4.5]дец-3-ен-4-оксила (**398**), 0.393 г (1.50 ммоль) Ph_3P , 0.369 г (1.40 ммоль) 4-нонилоксибензойной кислоты и 4 мл ТГФ. К полученной смеси добавили 0.369 г (1.40 ммоль) диэтилазодикарбоксилата и перемешивали при 20 °С в течение 1 сут. Смесь концентрировали в вакууме, остаток разбавили Et_2O , охлаждали до 0 °С, осадок отфильтровали. Фильтрат упарили, остаток хроматографировали на пластине с силикагелем, элюент гексан-EtOAc, 4:1, собрали фракции с R_f 0.30 (*цис*-изомер) и R_f 0.35 (*транс*-изомер). Суммарный выход 41%.

(5*s*,8*s*)-3,3-Диметил-8-[(4-нонилокси)бензоил]окси-2-{4-[(4-нонилокси)бензоил]фенил}-1,4-дiazаспиро[4.5]дец-3-ен-4-оксил (*цис*-7). Выход 30%. На термограмме ДСК при нагревании наблюдаются два пика при 86 и 91 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1741, 1712 (C=O), 1606, 1577 (C=N). Спектр ЭПР: триплет, g_{iso} 2.0058, a_N 14.53 Гс. Найдено, %: С 73.39; Н 8.19; N 3.61. $\text{C}_{48}\text{H}_{65}\text{N}_2\text{O}_7$. Вычислено, %: С 73.72; Н 8.38; N 3.58.

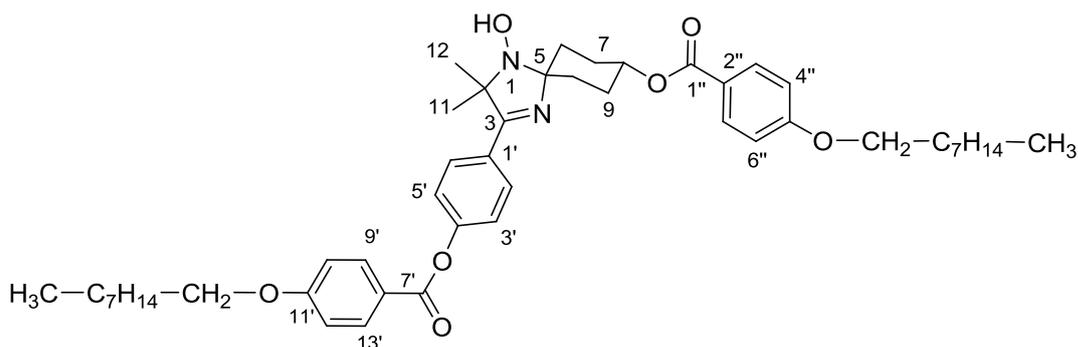
(5*r*,8*r*)-3,3-Диметил-8-[(4-нонилокси)бензоил]окси-2-{4-[(4-нонилокси)бензоил]фенил}-1,4-дiazаспиро[4.5]дец-3-ен-4-оксил (*транс*-7). Выход 11%. Т. пл. 69–71 °С (гексан). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1741, 1712(C=O), 1606, 1578 (C=N). Спектр ЭПР: триплет, g_{iso} 2.0058, a_N 14.53 Гс. Найдено, %: С 73.42; Н 8.25; N 3.60. $\text{C}_{48}\text{H}_{65}\text{N}_2\text{O}_7$. Вычислено, %: С 73.72; Н 8.38; N 3.58.

(5*s*,8*s*)-(4-Гидрокси-3,3-диметил-2-{4-[(4-нонилокси)бензоил]фенил}-1,4-дiazаспиро[4.5]дец-3-ен-8-ил)(4-нонилокси)бензоат (*цис*-402) получен аналогично *цис*-изомеру **397b** восстановлением соединения *цис*-7. Выход 78%. Т. пл. 96–98 °С (EtOH). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1733, 1712(C=O), 1604, 1581 (C=N). ЯМР ^1H ($\text{CDCl}_3 + \text{DMCO-d}_6$, 600 МГц, δ , м.д., J/Гц): 0.83(т, 6H, J = 6.9, $\text{alk}'\text{-CH}_3'$ и $\text{alk}''\text{-CH}_3''$), 1.18–1.44 (м, 22H, alk' и alk''), 1.42 (с, 6H, 2 CH_3 -11,12), 1.46 (ддд, 2H, $^2J=13.0$, $J_{6e,7a}=3.7$, $J_{6e,7e}=3.1$, H-6e,10e), 1.70-1.77 (м, 4H, $\text{OCH}_2'\text{CH}_2'\text{-alk}'$ и $\text{OCH}_2''\text{CH}_2''\text{-alk}''$), 1.96 (м, 2H, $^2J=13.0$, $J_{7e,6a}=J_{7e,8e}=4.0$, $J_{7e,6e}=3.1$, H-7e,9e), 2.09 (дддд, 2H, $^2J=13.0$, $J_{7a,6a}=12.7$, $J_{7a,6e}=3.7$, $J_{7a,8e}=3.0$, H-7a,9a), 2.29 (ддд, 2H, $^2J=13.0$, $J_{6a,7a}=12.7$, $J_{6a,7e}=4.0$, H-6a,10a), 3.98 (т, 2H, J = 6.5, $\text{OCH}_2''\text{-alk}''$), 4.02 (т, 2H, J = 6.5, $\text{OCH}_2'\text{-alk}'$), 5.17 (дддд, 1H, $J_{8e,7e}=J_{8e,9e}=4.0$, $J_{8e,7a}=J_{8e,9a}=3.0$, H-8e), 6.91 (д, 2H, $J_{4'',3''}=8.8$, H-4'',6''), 6.98 (д, 2H, $J_{10',9'}=8.8$, H-10',12'), 7.23 (д, 2H, $J_{3',2'}=8.6$, H-3',5'), 7.57 (с, 1H, NOH), 7.88 (д, 2H, $J_{2',3'}=8.6$, H-2',6'), 7.92 (д, 2H, $J_{3'',4''}=8.8$, H-3'',7''), 8.04 (д, 2H, $J_{9',10'}=8.8$, H-9',13'). ЯМР ^{13}C (DMCO-d_6 , 150 МГц, δ , м.д.): Сигналы остова: 171.96 (с, C-3), 164.72 (с, C-1'), 163.75 (с, C-7'), 163.12 (с, C-11'), 162.31 (с, C-5''), 151.90 (с, C-4'), 131.75 (д, C-9',13'), 130.89 (д, C-3'',7''), 130.73 (д, C-1'), 128.62 (д, C-2',6'), 122.50 (с, C-2''), 121.45 (д, C-3',5'), 120.45 (д, C-8'), 114.09 (д, C-10',12'), 113.77 (д, C-4'',6''), 88.89 (с, C-5), 70.17 (с, C-2), 69.12 (д, C-8), 30.45 (т, C-6,10), 27.34 (т, C-7,9), 24.42 (к, Me-11,12). Сигналы алкильных заместителей (все – т): 67.77 (OCH_2'), 67.61 (OCH_2''), 31.20, 28.87, 28.86, 28.72, 28.70, 28.58, 28.48, 28.43, 25.36, 25.34, 22.02, 13.72 (к, Me' и Me'').



Найдено, %: С 73.51;Н 8.40; N 3.62. С₄₈Н₆₆Н₂О₇. Вычислено, %: С 73.62; Н 8.50; N 3.58.

(5*r*,8*r*)-(4-Гидрокси-3,3-диметил-2-{4-[(4-нонилокси)бензоил]фенил}-1,4-диаза-спиро[4.5]дец-3-ен-8-ил)(4-нонилокси)бензоат (*транс*-402) получен аналогично *цис*-изомеру **397b** восстановлением соединения *транс*-7. Выход 78%. Т. пл. 78–80 °С (EtOH). ИК спектр, ν, см⁻¹: 1732, 1708(C=O), 1606, 1579 (C=N). ЯМР ¹H (CDCl₃+DMCO-d₆, 600МГц, δ, м.д., J/Гц): 0.82 и 0.83 (т, каждый 3H, J = 6.9, alk'-CH₃' и alk''-CH₃''), 1.17–1.43 (м, 22H, alk' и alk''), 1.41 (с, 6H, 2CH₃-11,12), 1.61 (м, 2H, ²J=12.5, J_{6e,7a} = 3.7, J_{6e,7e} = 3.1, H-6e,10e), 1.69-1.77 (м, 4H, OCH₂'CH₂'-alk' и OCH₂''CH₂''-alk''), 1.99 (м, 2H, ²J = 11.5, J_{7e,8a} = 5.0, J_{7e,6a} = 4.0, J_{7e,6e} = 3.1, H-7e,9e), 2.02 (м, 2H, J_{7a,6a} = 12.7, ²J = 11.5, J_{7a,8a} = 10.0, J_{7a,6e} = 3.7, H-7a,9a), 2.06 (м, 2H, J_{6a,7a} =12.7, ²J = 12.5, J_{6a,7e} =4.0, H-6a,10a), 3.97 (т, 2H, J = 6.5, OCH₂''-alk''), 4.02 (т, 2H, J = 6.5, OCH₂'-alk'), 4.92 (м, 1H, J_{8a,7a} = J_{8a,9a} =10.0, J_{8a,7e} = J_{8a,9e} = 5.0, H-8a), 6.89 (д, 2H, J_{4'',3''} = 8.8, H-4'',6''), 6.99 (д, 2H, J_{10',9'} = 8.8, H-10',12'), 7.24 (д, 2H, J_{3',2'} = 8.6, H-3',5'), 7.59 (с, 1H, NOH), 7.88 (д, 2H, J_{3'',4''} = 8.8, H-3'',7''), 7.91 (д, 2H, J_{2',3'} = 8.6, H-2',6'), 8.05 (д, 2H, J_{9',10'} = 8.8, H-9',13'). ЯМР ¹³C (DMCO-d₆, 150 МГц, δ, м.д.): Сигналы остова: 171.93 (с, C-3), 164.82 (с, C-1''), 163.75 (с, C-7'), 163.13 (с, C-11'), 162.29 (с, C-5''), 151.97 (с, C-4'), 131.77 (д, C-9',13'), 130.94 (д, C-3'',7''), 130.63 (д, C-1'), 128.69 (д, C-2',6'), 122.22 (с, C-2''), 121.51 (д, C-3',5'), 120.45 (д, C-8'), 114.14 (д, C-10',12'), 113.74 (д, C-4'',6''), 88.42 (с, C-5), 72.30 (д, C-8), 70.10 (с, C-2), 32.94 (т, C-6,10), 28.32 (т, C-7,9), 24.26 (к, Me-11,12). Сигналы алкильных заместителей (все – т): 67.78 (OCH₂''), 67.59 (OCH₂''), 31.20, 31.19, 28.86, 28.86, 28.70, 28.58, 28.57, 28.46, 28.44, 25.34, 22.02, 22.01, 13.74 и 13.73 (к, Me' и Me'').



Найдено, %: С 73.56; Н 8.41; N 3.60. С₄₈Н₆₆Н₂О₇. Вычислено, %: С 73.62; Н 8.50; N 3.58.

11-[(4-Алкокси(гидрокси)фенил]-10,10-диметил-1,4-диокса-9,12-диазадиспиро-[4.2.4.2]тетрадец-11-ен-9-оксилы 405a,c,e,f (общая методика). Раствор 3 ммоль (4-алкилокси)фенил)-2-(гидроксиламино)-2-метилпропан-1-она **383**, 6 ммоль (0.936 г) 1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-она в 50 мл насыщенного аммиаком метанола выдержали в атмосфере аргона при 20°С в течение 5ч. Метанол упарили на выпарке, к остатку добавили 20 мл хлороформа, осадок отфильтровали. К фильтрату присыпали 15 ммоль

(3.585 г) диоксида свинца и перемешивали в течение 2 ч. Избыток окислителя отфильтровали, фильтрат концентрировали, остаток хроматографировали на колонке с окисью алюминия элюент - хлороформ, собранное масло растворили в гексане и охладили до 0-5°C, выпавший осадок отфильтровали, промыли гексаном.

11-(4-Октилоксифенил)-10,10-диметил-1,4-диокса-9,12-диазадиспиро[4.2.4.2]-тетрадец-11-ен-9-оксил (405a). Выход 39%. Т.пл. 83-85°C (гексан), ИК (KBr), ν , cm^{-1} : 1608, 1597 (C=N). ЭПР: триплет, A_N 14.53 Г, g_{iso} 2.0058. Найдено, %: С 70.69, Н 8.82, N 6.38. $C_{26}H_{39}N_2O_4$. Вычислено, %: С 70.40, Н 8.86, N 6.32.

11-(4-Децилоксифенил)-10,10-диметил-1,4-диокса-9,12-диазадиспиро[4.2.4.2]-тетрадец-11-ен-9-оксил (405c). Выход 60%. Т.пл. 97-99°C (гексан), ИК (KBr), ν , cm^{-1} : 1608, 1595 (C=N). ЭПР: триплет, A_N 14.53 Гс, g_{iso} 2.0058. Найдено, %: С 71.65, Н 9.08, N 6.14. $C_{28}H_{43}N_2O_4$. Вычислено, %: С 71.30, Н 9.19, N 5.94.

11-(4-Додeciлоксифенил)-10,10-диметил-1,4-диокса-9,12-диазадиспиро[4.2.4.2]-тетрадец-11-ен-9-оксил (405e). Выход 44%. Т.пл. 93-95°C (гексан), ИК (KBr), ν , cm^{-1} : 1608, 1595 (C=N). ЭПР: триплет, $A_N = 14.53$ Гс, g_{iso} 2.0058. Найдено, %: С 71.92, Н 9.41, N 5.62. $C_{30}H_{47}N_2O_4$. Вычислено, %: С 72.11, Н 9.48, N 5.61.

11-(4-Тетрадецилоксифенил)-10,10-диметил-1,4-диокса-9,12-диазадиспиро[4.2.4.2]-тетрадец-11-ен-9-оксил (405f). Выход 21%. Т.пл. 89-91°C (гексан), ИК (KBr), ν , cm^{-1} : 1608, 1597 (C=N). ЭПР: триплет, A_N 14.53 Гс, g_{iso} 2.0058. Найдено, %: С 73.02, Н 9.72, N 5.32. $C_{30}H_{47}N_2O_4$. Вычислено, %: С 72.83, Н 9.74, N 5.31.

11-(4-Гидроксифенил)-10,10-диметил-1,4-диокса-9,12-диазадиспиро[4.2.4.2]-тетрадец-11-ен-9-оксил (406). Выход 29%. Т.пл. 160-162°C (гексан), ИК (KBr), ν , cm^{-1} : 3256 (ОН), 1610, 1597 (C=N). ЭПР: триплет, A_N 14.53 Гс, g_{iso} 2.0058. Найдено, %: С 65.28, Н 6.98, N 8.35. $C_{18}H_{23}N_2O_4$. Вычислено, %: С 65.24, Н 7.00, N 8.45.

3-[(4-Алкокси)фенил]-2,2-диметил-1,4-диазаспиро[4.5]дец-3-ен-8-он-1-оксилы 404a,c,e-g (общая методика). Смесь 4 ммоль (1.696 г) 1,1,1-триацетокси-1,1-дигидро-1,2-бензиодоксол-3-(1*H*)-она (периодата Десса-Мартина), 4 ммоль (0.296 г) *трет*-бутанола в 24 мл хлористого метилена перемешивали в течение 5 мин при комнатной температуре, затем добавили раствор 2 ммоль 2,2-диметил-8-(4-гидрокси)-3-(4-алкилокси)фенил)-1,4-диазаспиро[4.5]дека-3-ен-1-оксила **396** в 20 мл хлористого метилена и перемешивали 2 ч. После добавления дополнительных 2 ммоль (0.848 г) реагента Десса-Мартина, смесь перемешивали 1 ч. Суспензию обработали раствором 26 ммоль (6.448 г) пятиводного тиосульфата натрия в 20 мл насыщенного водного раствора гидрокарбоната натрия, полученную двухфазную смесь перемешивали в течение 20 мин. Органический слой отделили, промыли насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия (2×20 мл) и

водой (2×20 мл), сушили над сульфатом магния. Раствор фильтровали, концентрировали, хроматографировали на колонке с силикагелем, элюент – хлорформ. Аналитический образец получали кристаллизацией из гексана.

3-[(4-Октилокси)фенил]-2,2-диметил-1,4-дiazаспиро[4.5]дец-5-ен-8-он-1-оксил (404a). Выход 66%. Т.пл. 75-77°C (гексан), ИК (KBr), ν , cm^{-1} : 1718 (C=O), 1597, 1568 (C=N). ЭПР: триплет, A_N 14.53 Гс, g_{iso} 2.0058. Найдено, %: С 72.38, Н 8.76, N 6.97. $C_{24}H_{35}N_2O_3$. Вычислено, %: С 72.15, Н 8.83, N 7.01.

3-[(4-Децилокси)фенил]-2,2-диметил-1,4-дiazаспиро[4.5]дец-5-ен-8-он-1-оксил (404c). Выход 67%. Т.пл. 78-80°C (гексан), ИК (KBr), ν , cm^{-1} : 1718 (C=O), 1600, 1568 (C=N). ЭПР: триплет, A_N 14.53 Гс, g_{iso} 2.0058. Найдено, %: С 73.21, Н 9.20, N 6.52. $C_{26}H_{39}N_2O_3$. Вычислено, %: С 73.03, Н 9.19, N 6.55.

3-[(4-Додецилокси)фенил]-2,2-диметил-1,4-дiazаспиро[4.5]дец-5-ен-8-он-1-оксил (404e). Выход 69%. Т.пл. 79-81°C (гексан), ИК (KBr), ν , cm^{-1} : 1718 (C=O), 1597, 1568 (C=N). ЭПР: триплет, A_N 14.53 Гс, g_{iso} 2.0058. Найдено, %: С 73.99, Н 9.39, N 6.08. $C_{28}H_{43}N_2O_3$. Вычислено, %: С 73.81, Н 9.51, N 6.15.

3-[(4-Тетрадецилокси)фенил]-2,2-диметил-1,4-дiazаспиро[4.5]дец-5-ен-8-он-1-оксил (404f). Выход 71%. Т.пл. 80-82°C (гексан), ИК (KBr), ν , cm^{-1} : 1718 (C=O), 1597, 1568 (C=N). ЭПР: триплет, A_N 14.53 Гс, g_{iso} 2.0058. Найдено, %: С 74.36, Н 9.59, N 5.72. $C_{30}H_{47}N_2O_3$. Вычислено, %: С 74.49, Н 9.79, N 5.79.

3-[(4-Гексадецилокси)фенил]-2,2-диметил-1,4-дiazаспиро[4.5]дец-5-ен-8-он-1-оксил (404g). Выход 66%. Т.пл. 81°C (гексан), ИК (KBr), ν , cm^{-1} : 1718 (C=O), 1598, 1568 (C=N). ЭПР: триплет, A_N 14.53 Гс, g_{iso} 2.0058. Найдено, %: С 75.39, Н 10.04, N 5.37. $C_{30}H_{47}N_2O_3$. Вычислено, %: С 75.10, Н 10.04, N 5.47.

3-(4-Октилоксифенил)-11-(4-гидроксифенил)-2,2,10,10-тетраметил-1,4,9,12-тетраазадиспиро[4.2.4.2]-тетрадека-3,11-диен-1,9-диоксил (403). К раствору 1 ммоль (0.399 г) 3-(4-октилокси)фенил)-2,2-диметил-1,4-дiazаспиро[4.5]дека-5-ен-8-он-1-оксила (404a) в 10 мл ацетона добавили 2 ммоль (0.130 г) цинковой пыли и раствор 1.16 ммоль (0.062 г) хлорида аммония в 0.2 мл воды. Смесь перемешивали в течение 1 ч при 20°C. Избыток цинка отфильтровали, ацетон упарили, к остатку добавили 10 мл насыщенного аммиаком метанола и 1 ммоль (0.195 г) 2-(гидроксиламино)-1-(4-гидроксифенил)-2-метилпропан-1-она (381) и перемешивали смесь в течение 5 ч в атмосфере аргона. Метанол упарили, к остатку добавили 7 мл воды, осадок отфильтровали, промыли водой и высушили на воздухе. Технически чистый промежуточный бис(гидроксиламин) (0.533 г) растворили в 20 мл хлороформа, добавили 4.8 ммоль (0.412 г) MnO_2 и перемешивали в течение 3 ч. Избыток окислителя отфильтровали, остаток хроматографировали на колонке

с силикагелем, элюент - хлороформ. Получили 0.210 г (36%) бирадикала **403** в виде смеси диастереомеров. Т.пл. 185-190°C (разл.), ИК (KBr), ν , cm^{-1} : 3249 (OH), 1598, 1568 (C=N). ЭПР: g_{iso} 2.0056. Найдено, %: C 70.93, H 7.99, N 9.60. $\text{C}_{34}\text{H}_{46}\text{N}_4\text{O}_4$. Вычислено, %: C 71.05, H 8.07, N 9.75.

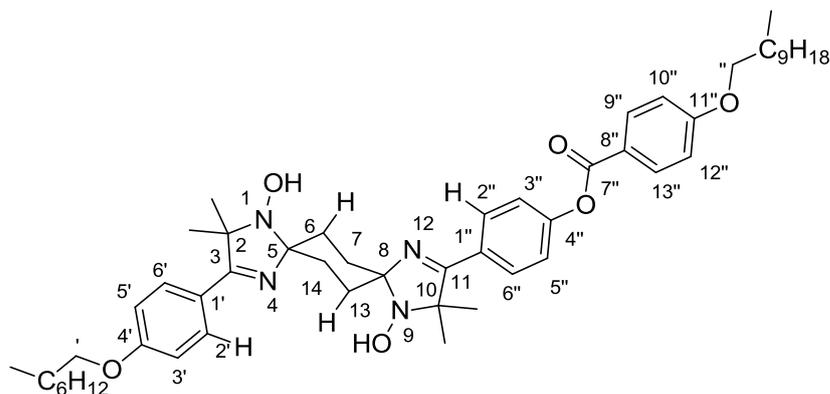
Цис- и транс- 3-(4-октилоксифенил)-11-(4-ундецилокси)бензоилокси)фенил)-2,2,10,10-тетраметил-1,4,9,12-тетраазадиспиро[4.2.4.2]-тетрадека-3,11-диен-1,9-диоксила (8, 9). Раствор 0.6 ммоль (0.175 г) 4-ундецилоксибензойной кислоты в 1 мл хлористого тионила кипятили с обратным холодильником в течение 1 ч. Избыток реагента отогнали в вакууме водоструйного насоса, остаток растворили в 7 мл абсолютного ТГФ, полученный раствор добавили к суспензии 0.2 ммоль (0.115 г) 3-(4-октилоксифенил)-11-(4-гидроксифенил)-2,2,10,10-тетраметил-1,4,9,12-тетраазадиспиро[4.2.4.2]-тетрадека-3,11-диен-1,9-диоксила (**403**) и 0.6 ммоль (0.067 г) *трет*-бутилата калия в 7 мл абсолютного ТГФ. Смесь перемешивали в течение 1 ч, растворитель упарили на выпарке, остаток разбавили 5 мл диэтилового эфира, раствор промыли 2×5 мл насыщенного водного раствора NaHCO_3 и водой (2×5 мл). Эфирный слой отделили, сушили над MgSO_4 , растворитель упарили, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем элюент - гексан:EtOAc = 4:1, собрали две фракции, с R_f 0.6 – (0.075 г) *транс*- 3-(4-октилоксифенил)-11-(4-ундецилокси)бензоилокси)фенил)-2,2,10,10-тетраметил-1,4,9,12-тетраазадиспиро[4.2.4.2]-тетрадека-3,11-диен-1,9-диоксила **8**, с R_f 0.3 (0.020 г) *цис*-3-(4-октилоксифенил)-11-(4-ундецилокси)бензоилокси)фенил)-2,2,10,10-тетраметил-1,4,9,12-тетраазадиспиро[4.2.4.2]-тетрадека-3,11-диен-1,9-диоксила **9**. Суммарный выход изомеров **8** и **9** составил 56%.

Транс-3-(4-октилоксифенил)-11-(4-ундецилоксибензоат)-2,2,10,10-тетраметил-1,4,9,12-тетраазадиспиро[4.2.4.2]-тетрадека-3,11-диен-1,9-диоксил (8) Т.пл. 125°C (гексан), ИК (KBr), ν , cm^{-1} : 1735 (C=O), 1604, 1570 (C=N). ЭПР: g_{iso} 2.0056. Найдено, %: C 74.00, H 8.55, N 6.54. $\text{C}_{52}\text{H}_{72}\text{N}_4\text{O}_6$. Вычислено, %: C 73.55, H 8.55, N 6.60.

Цис-3-(4-октилоксифенил)-11-(4-ундецилоксибензоат)-2,2,10,10-тетраметил-1,4,9,12-тетраазадиспиро[4.2.4.2]-тетрадека-3,11-диен-1,9-диоксил (9) Т.пл. 62°C (гексан), ИК (KBr), ν , cm^{-1} : 1733 (C=O), 1604, 1577 (C=N). ЭПР: g_{iso} 2.0056. Найдено, %: C 73.89, H 8.56, N 6.47. $\text{C}_{52}\text{H}_{72}\text{N}_4\text{O}_6$. Вычислено, %: C 73.55, H 8.55, N 6.60.

Транс-1,9-Дигидрокси-3-(4-октилоксифенил)-11-(4-ундецилоксибензоат)-2,2,10,10-тетраметил-1,4,9,12-тетраазадиспиро[4.2.4.2]-тетрадека-3,11-диен (408). К раствору 0.066 ммоль (0.056 г) *транс*-3-(4-октилоксифенил)-11-(4-ундецилоксибензоат)-2,2,10,10-тетраметил-1,4,9,12-тетраазадиспиро[4.2.4.2]-тетрадека-3,11-диен-1,9-диоксила (**8**) в 3 мл тетрагидрофурана добавили 0.528 ммоль (0.034 г) цинковой пыли и раствор

0.140 ммоль (0.008 г) хлорида аммония в 0.1 мл воды. Смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Избыток цинка отфильтровали, фильтрат концентрировали. К остатку добавили этиловый спирт, выпавший осадок отфильтровали и высушили на воздухе. Получили 0.035 г (62 %) *транс*-1,9-дигидрокси-3-(4-октилоксифенил)-11-(4-ундецилоксибензоат)-2,2,10,10-тетраметил-1,4,9,12-тетраазадиспиро[4.2.4.2]-тетрадека-3,11-диена **408**. ЯМР ^1H (600 МГц, $\text{CDCl}_3 + \text{DMCO-d}_6$, δ , м.д., J/Гц): 0.80 и 0.81 (каждый 3H, т, J = 6.9, $\text{alk}'\text{-CH}_3'$ and $\text{alk}''\text{-CH}_3''$), 1.14–1.42 (26H, м, alk' и alk''), 1.36 (6H, с, 2 CH_3), 1.39 (6H, с, 2 CH_3), 1.41-1.48 (4H, м, H-6e,7e,13e,14e), 1.68-1.77 (4H, м, $\text{OCH}_2'\text{CH}_2'\text{-alk}'$ и $\text{OCH}_2''\text{CH}_2''\text{-alk}''$), 2.44-2.53 (4H, м, H-6a,7a,13a,14a), 3.92 (2H, т, J = 6.5, $\text{OCH}_2'\text{-alk}'$), 3.99 (2H, т, J = 6.5, $\text{OCH}_2''\text{-alk}''$), 6.83 (2H, д, $J_{3',2'} = 8.8$, H - 3',5'), 6.93 (2H, д, $J_{10'',9''} = 8.8$, H - 10'',12''), 7.13 (1H, с, NOH-1), 7.17 (2H, д, $J_{3'',5''} = 8.7$, H - 3'',5''), 7.20 (1H, с, NOH-9), 7.72 (2H, д, $J_{2',3'} = 8.8$, H - 2',6'), 7.83 (2H, д, $J_{2'',6''} = 8.7$, H - 2'',6''), 8.03 (2H, д, $J_{9'',10''} = 8.8$, H - 9'',13''). ЯМР ^{13}C (150 МГц, DMCO-d_6 , δ , м.д.): сигналы остова: 171.58 с и 171.57 с (C-3 и C-11), 163.86 с (C-7''), 163.08 с (C-11''), 159.84 с (C-4'), 151.69 с (C-4''), 131.66 д (C-9'',13''), 131.17 с (C-1''), 128.79 д (C-2',6'), 128.51 д (C-2'',6''), 125.84 с (C-1'), 121.13 д (C-3'',5''), 120.47 с (C-8''), 113.90 д (C-10'',12''), 113.50 д (C-3',5'), 89.39 с и 88.93 (C-5 и C-8), 69.74 с (C-10), 69.54 с (C-2), 32.49 т и 32.48 т (C-6,14 и C-7,13), 24.31 к (2Me), 24.21 к (2Me). Сигналы *O*-алкильных групп (все – т): 67.74 (OCH_2''), 67.38 (OCH_2'), 31.20, 31.11, 28.89, 28.87, 28.85, 28.65, 28.62, 28.54, 28.40, 25.36, 25.29, 21.99, 21.96, 13.60 к и 13.59 к (Me' и Me'').



ВЫВОДЫ

1. Алкилированием *C*-[(1,1-диметилэтил)-2-оксо-2-(4-гидроксиарил)]- α -фенилнитро-на и последующим кислотнo-катализируемым гидролизом полученных *O*-эфиров, синтезирован широкий набор 1,2-гидроксиламинокетонов, 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-гидроксиламинокетонов с циклогексаноном, 4-гидроксифенилциклогексаноном и 4-гидроксициклогексаноном 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-а* 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-диазаспиро[4.5]дец-3-ен-1-оксидов, диастереомерных 2,2-диметил-3-[(4-тетрадецилокси)фенил]-8-[(4-алкокси)бензоил]окси-1,4-диазаспиро[4.5]дец-3-ен-1-оксидов и 2,2-диметил-8-[(4-нонилокси)бензоил]окси-3-{4-[(4-нонилокси)бензоил]фенил}-1,4-диазаспиро[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-диазаспиро[4.5]дец-1-ен-4-оксила периодинамом 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.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Кнунянц, И. Л. Химическая энциклопедия. – Издательство «Советская энциклопедия». - 1990.- Т. 2. – С. 286.
2. Dierking, I. Textures of Liquid Crystals. – WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim. – 2003. – P. 1-3.
3. Tamura, R., Uchida, Y., Suzuki, K. Magnetic Liquid Crystals. In Q. Li (ed.). / Liquid Crystals Beyond Display: Chemistry, Physics, and Applications // John Wiley & Sons, Inc., Hoboken.- 2012. – P. 83-109.
4. Ikuma, N., Tamura, R., Shimono, S., Kawame, N., Tamada, O., Sakui, N., Yamauchi, J., Yamamoto, Y./ Magnetic Properties of All-Organic Liquid Crystals Containing a Chiral Five-Membered Cyclic Nitroxide Unit within the Rigid Core // Angew. Chem. Int. Ed.- 2004.- vol.43.- P. 3677-3682.
5. Tamura, R., Uchida, Y., Ikuma, N./ Paramagnetic all-organic chiral liquid crystals // J. Mater. Chem. - 2008.- vol. 18.- P. 2872-2876.
6. Ikuma, N., Tamura, R., Masaki, K., Uchida, Y., Shimono, S., Yamauchi, J., Aoki, J., Nohira, H./ Paramagnetic FLCs Containing an Organic Radical Component // Ferroelectrics.- 2006.- vol. 343.- P. 119-125.
7. Ikuma, N., Uchida, Y., Tamura, R., Suzuki, K., Yamauchi, J., Aoki, Y., Nohira, H./ Preparation and Properties of C₂-Symmetric Paramagnetic Organic Radical Compounds Showing Ferroelectric Liquid Crystal Properties // Mol. Cryst. Liq. Cryst.- 2009.- vol. 509.- P. 108-117.
8. Ikuma, N., Tamura, R., Shimono, S., Uchida, Y., Masaki, K., Yamauchi, J., Aoki, Y., Nohira, H./ Ferroelectric Properties of Paramagnetic, All-Organic, Chiral Nitroxyl Radical Liquid Crystals // Adv. Mater. – 2006.- vol. 8.- P. 477-480.
9. Suzuki, K., Uchida, Y., Tamura, R., Noda, Y., Ikuma, N., Shimono, S., Yamauchi, J. / Influence of applied electric fields on the positive magneto-LC effects observed in the ferroelectric liquid crystalline phase of a chiral nitroxide radical compound // Soft Matter.- 2013.- vol. 9. – P. 4687-4692.
10. Uchida, Y., Ikuma, N., Tamura, R., Shimono, S., Noda, Y., Yamauchi, J., Aoki, Y., Nohira, H./ Unusual intermolecular magnetic interaction observed in an all-organic radical liquid crystal // J. Mater. Chem. – 2008.- vol. 18.- P. 2950-2952.
11. Uchida, Y., Suzuki, K., Tamura, R., Ikuma, N., Shimono, S., Noda, Y., Yamauchi, J. / Anisotropic and Inhomogeneous Magnetic Interactions Observed in All-Organic Nitroxide Radical Liquid Crystals // J. Amer. Chem. Soc. – 2010. – vol. 132.- P. 9746-9752.

12. Kogo, R., Araoka, F., Uchida, Y., Tamura, R., Ishikawa, K., Takezoe, H./ Second Harmonic Generation in a Paramagnetic All-Organic Chiral Smectic Liquid Crystal // *Appl. Phys. Expr.* – 2010.- vol. 3.- P. 041701.
13. Hegmann, T., Qi, H., Marx, V. M. / Nanoparticles in Liquid Crystals: Synthesis, Self-Assembly, Defect Formation and Potential Applications // *J. Inorg. Organomet. Polym. Mater.* – 2007.- vol. 17.- P. 483-508.
14. Bisoyi, H. K., Kumar, S. / Liquid-crystal nanoscience: an emerging avenue of soft self-assembly // *Chem. Soc. Rev.* – 2011. – vol. 40.- P. 306-319.
15. Schmidt, W., Vögtle, F., Poetsch, E./ Spiro Units as Building Blocks in Thermotropic Liquid Crystals: Synthesis and Physical Properties of Terminally Substituted Spiro[5.5]undecanes // *Lieb. Ann. Chem.*- 1995.- vol. 26.- P. 1319-1326.
16. Calaminus, W., Vögtle, F. / Thermotropic liquid-crystals containing the dispiro[5.1.5.1]tetradecane unit // *Z. Naturforsch. Sect. B.* – 1986. – B. 41. - S. 1011-1014.
17. Boettcher, J., Hartmann, R., Vögtle, F./ Langgestreckte Molecule vom Dispiro[5.1.5.2]-Typ // *Chem. Ber.* – 1992. vol. 125.- P. 1865-1871.
18. Poetsch, E., Schmidt, W., Vögtle, F., Feuerbacher, N. / Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen // *Pat. DE 19755245(A1)* (1999). C. A. 1999, 131, 65963j.
19. Feuerbacher, N., Vögtle, F., Windscheidt, J., Poetsch, E., Nieger, M./ Synthesis of Rodlike Dispiro Hydrocarbon Scaffolds for New Liquid Crystal Compounds // *Synthesis* -1999.-№ 1.- P. 117–120.
20. R. Frach, C. Tschierske, H. Zschke, H-J. Deutscher / Influence of molecular structure on the liquid-crystalline properties of 1,5-dihetero-spiro[5.5]undecane- and -dispiro[5.2.5.2]hexadecane derivatives // *Liquid Crystals*, 1989. – Vol. 5. - Is. 1. – P. 197-207.
21. Miyazawa, K., Yufit, D.S., Howard, J.A.K., de Meijere, A./ Synthesis and Properties of Optical Active Dispiro[2.0.2.1]heptane Derivatives as Novel Ferroelectric Liquid Crystalline Compounds // *Eur. J. Org. Chem.* – 2000.- P. 4109 – 4117.
22. Miyazawa, K., Demus, D., de Meijere, A./ Optically Active Mesogenic Dispiro[2.0.2.1]Heptane Derivatives and their Unusual Physical Properties // *Mol. Cryst. Liq. Cryst.* – 2001. vol. 364.- P. 253-270.
23. Itoh, T., Kanbara, M., Nakajima, S., Sakuta, Y., Hayase, S., Kawatsura, M., Kato, T., Miyazawa, K., Uno, H./ Chemo-enzymatic synthesis of spiro type gem-

- difluorocyclopropane as core molecule candidate for liquid crystal compounds // *J. Fluor. Chem.* – 2009.- vol. 130.- P. 1157-1163.
24. Chan, L.K.M., Gemmell, P.A., Gray, G.W., Lacey, D., Toyne, K.J./ *Synthesis and Liquid Crystal Properties of Compounds Incorporating Cyclobutane Spiro[3,3]Heptane and Dispiro[3.1.3.1]Decane Rings*// *Mol. Cryst. Liq. Cryst.* – 1987. – vol. 147.- P. 113 - 139.
 25. Chan, L.K.M., Gemmell, P.A., Gray, G.W., Lacey, D., Toyne, K.J./ *Synthesis and Liquid Crystal Properties of Dimethylene Linked Compounds Incorporating the Cyclobutane or Spiro[3,3]heptane Ring* // *Mol. Cryst. Liq. Cryst.* // 1989.- vol. 168.- P. 229 - 245.
 26. Billa, M.R., Kassireddy, K., Haro, M., Al-Kalifah, M.S., Kelly, S.M., Kitney, S.P., O'Neill, M./ *Liquid crystalline organic semiconductors: nematic spiro[cyclopentyl-1,9]fluorenes* // *Liq. Cryst.* – 2011. vol. 38. P. 813–829.
 27. Cui, Q., Lemieux, R.P./ *Ferroelectric liquid crystals induced by dopants with axially chiral 2,2'-spirobiindan-1,1'-dione cores: substituent effect on the polarization power* // *J. Mater. Chem. C* – 2013. vol. 1. P. 1011-1017.
 28. Okazaki, S., Mannan, M.A., Sawai, K., Masumizu, T., Miura, Y., Takeshita, K/ *Enzymatic reduction – resistant nitroxyl spin probes with spirocyclohexyl rings* // *Free Rad. Res.* – 2007.- vol. 41.- P. 1069-1077.
 29. Kirilyuk, I.A., Polienko, Y.F., Krumkacheva, O.A., Strizhakov, R.K., Gatilov, Y.V., Grigor`ev, I.A., Bagryanskaya, E.G. J/ *Synthesis of 2,5-Bis(spirocyclohexane)-Substituted Nitroxides of Pyrroline and Pyrrolidine series, Including Thiol-Specific Spin Label: An Analogue of MTSSL with Long Relaxation Time* // *J. Org. Chem.* – 2012. vol. 77.- P. 8016 – 8027.
 30. 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* // VI International Conference “High-Spin Molecules and Molecular Magnets” – September 8-13. - Rostov on Don, Russia. 2012. – P. 62.
 31. A. Kh.Vorobiev, N. A. Chumakova, D. A. Pomogailo, Y. Uchida, K. Suzuki, Y. Noda, R. Tamura / *Determination of Structural Characteristics of All-Organic Radical Liquid Crystals Based on Analysis of the Dipole-Dipole Broadened EPR Spectra* // *J. Phys. Chem. B.* – 2014. – vol. 118. – P. 1932-1942.
 32. 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.

33. Kieseewetter, M.K., Corzilius, B., Smith, A.A., Griffin, R.G., Swager, T.M. / Dynamic Nuclear Polarization with a Water-soluble Rigid Biradical // *J. Am. Chem. Soc.* – 2012. - vol. 134.- P. 4537 – 4540.
34. Ysacco, C., Rizzato, E., Virolleaud, M.-A., Karoui, H., Rockenbauer, A., Le Moigne, F., Siri, D., Ouari, O., Griffin, R.G., Tordo, P. / Properties of Dinitroxides for Use in Dynamic Nuclear Polarization (DNP) // *Phys. Chem. Chem. Phys.* – 2010. – vol. 12. – P. 5841 – 5845.
35. Zagdoun, A.; Casano, G.; Ouari, O.; Schwaerzwalder, M.; Rossini, A.J.; Aussenac, F.; Yulikov, M.; Jeschke, G.; Coperet, C.; Lesage, A.; Tordo, P.; Emsley, L. / Large Molecular Weight Nitroxide Biradicals Providing Efficient Dynamic Nuclear Polarization at Temperatures up to 200 K // *J. Am. Chem. Soc.* – 2013. - vol. 135.- P. 12790-12797.
36. Sar, C.P, Osz, E., Jeko, J., Hideg, K./ Synthesis of Spiro[pyrrolidine-2,2'-adamantane]Nitrones and Nitroxides // *Synthesis* – 2005.- vol. 2. P. 255-259.
37. Morozov, D.A., Kirilyuk, I.A., Komarov, D.A., Goti, A., Bagryanskaya, I.Y., Kuratieva, N.V., Grigor`ev, I.A. / Synthesis of a Chiral C₂-Symmetric Sterically Hindered Pyrrolidine Nitroxide Radical via Combined Iterative Nucleophilic Additions and Intramolecular 1,3- Dipolar Cycloadditions to Cyclic Nitrones // *J. Org. Chem.* – 2012.- vol. 77.- P. 10688-10698.
38. Rajka, A., Kathirvelu, V., Roy, S.K., Pink, M., Rajka, S., Sarkar, S., Eaton, S.S., Eaton, G.R. / A Spirocyclohexyl Nitroxide Amino Acid Spin Label for Pulsed EPR Spectroscopy Distance Measurements // *Chem. - Eur. J.* – 2010.- vol. 16. – P. 5778-5782.
39. Keana, J.F.W., Norton, R.S., Morello, M., Engen, D., Clardy, J. / Mononitroxides and Proximate Dinitroxides Derived by Oxidation of 2,2,4,4,5,5- Hexasubstituted Imidazolidines. A New Series of Nitroxide and Dinitroxide Spin Label // *J. Amer. Chem. Soc.*- 1978. – vol. 100.- P. 934 – 937.
40. Keana, J.F.W., Acarregui, M.J., Boyle, S.L.M. / 2,2-Disubstituted-4,4-dimethylimidazolidinyl-3-oxy Nitroxides: Indicators of Aqueous Acidity through Variation of a_N with pH // *J. Amer. Chem. Soc.* -1982. vol. 104.- P. 827 – 830.
41. Keana, J.F.W., Prabhu, V.S., Shen, D.K. / Synthesis of Spiro Heterocyclic Nitroxides Derived from 4-Piperidone // *J. Org. Chem.* – 1988.- vol. 53.- P. 2365 – 2367.
42. Okazaki, Sh., Mannan, A., Sawai, K., Mazumizu, T., Miura, Y., Takeshita, K. / Enzymatic reduction – resistant nitroxyl spin probes with spirocyclohexyl rings // *Free Rad. Res.* - 2007. – vol. 41. – P. 1069-1077.

43. Morozov, D.A., Kirilyuk, I.A., Gatilov, Y.V., Bagryanskaya, I.Yu., Bozhko, J.Yu., Komarov, D.A., Grigor`ev, I.A. / Intramolecular 1,3-Dipolar Cycloaddition of Alkenylnitrones of the 4H-Imidazole Series: Synthesis of a New Nitroxide pH-Sensitive Spin Probe // *Synthesis*. – 2010. – vol. 2. P. 343-348.
44. Keana, J.F.W., Keana, S.B., Beetham, D. / New versatile ketone spin label // *J. Amer. Chem. Soc.* – 1967. Vol. 7. – P. 3055-3056.
45. Hubbell, W.L., McConnell, H.M. / Motion of steroid spin labels in membranes // *Proceedings of the national academy of Science of the United State of America*. – 1969. – vol. 63. – P. 16-22.
46. Keana, J.W.F., Dinerstein, R.J./ New highly anisotropic dinitroxide ketone spin label. Sensitive probe for membrane structure // *J. Amer. Chem. Soc.* -1971. Vol. 19. – P. 2808-2810.
47. Michon, P., Rassat, A. / Nitroxides. LVIII. Structure of steroidal spin labels // *J. Org. Chem.* – 1974. – Vol. 39. – P. 2121-2124.
48. Zagdoun, A., Casano, G., Ouari, O., Lapadula, G., Rossini, A.J., Lelli, M., Baffert, M., Gajan, D., Veyre, L., Maas, W.E., Rosay, M., Weber, R.T., Thieuleux, Ch., Coperet, Ch., Lesage, A., Tordo, P., Emsley, L. / A Slowly Relaxing Rigid Biradical for Efficient Dynamic Nuclear Polarization Surface-Enhanced NMR Spectroscopy: Expeditious Characterization of Functional Group Manipulation in Hybrid Materials // *J. Amer. Chem. Soc.* – 2012.- vol. 134.- P. 2284 – 2291.
49. Dane, E.L., Corzilius, B., Rizatto, E., Stocker, P., Maly, Th., Smith, A.A., Griffin, R.G., Ouari, O., Tordo, P., Swager, T.M. / Rigid Orthogonal Bis-TEMPO Biradicals with Improved Solubility for Dynamic Nuclear Polarization // *J. Org. Chem.*- 2012.- vol. 77.- P. 1789 – 1797.
50. Ysacco, C., Rizatto, E., Virolleaud, M.A., Karoui, H., Rockenbauer, A., Moigne, F., Siri, D., Ouari, O., Griffin, R.G., Tordo, P. / Properties of dinitroxides for use in dynamic nuclear polarization // *Phys. Chem. Chem. Phys.* – 2010.- vol. 12.- P. 5841-5845.
51. Kieseewetter, M.K., Corzilius, B., Smith, A.A., Griffin, R.G., Swager, T.M. / Dynamic Nuclear Polarization with a Water-Soluble Rigid Biradical // *J. Am. Chem. Soc.* – 2012. – vol. 134. – P. 4537 – 4540.
52. Ysacco, C., Karoui, H., Casano, G., Le Moigne, F., Combes, S., Rockenbauer, A., Rosay, M., Maas, W., Ouari, O., Tordo, P. / Dinitroxides for Solid State Dynamic Nuclear Polarization // *Appl. Magn. Res.* – 2012. - vol. 43. – P. 251-261.

53. Miura, Y., Nakamura, N., Taniguchi, I. / Low-Temperature "Living" Radical Polymerization of Styrene in the Presence of Nitroxides with Spiro Structures // *Macromolecules*. – 2001. – vol. 34.- P. 447 – 455.
54. Braslau, R., Kuhn, H., Burill, L.C., Lanham, K., Stenland, C.J. / Synthesis of Several Novel Optically Active Nitroxyl Radicals // *Tetrahedron Lett.* – 1996. - vol. 37. – P. 7933 – 7936.
55. Mannan, A., Ichikawa, A., Miura, Y. / Living radical polymerization of styrene mediated by a piperidiny-N-oxyl radical having very bulky substituents // *Polymer*. - 2007. - vol. 48. - P. 743-749.
56. Miura, Y., Ichikawa, A., Taniguchi, I. / "Living" radical polymerization of styrene mediated by spiro ring-substituted piperidiny-N-oxyl radicals. The effect of the spiro rings on the control of polymerization // *Polymer*. - 2003. - vol. 44. - P. 5187-5194.
57. Edeleva, M.V., Parkhomenko, D.A., Morozov, D.A., Dobrynin, S.A., Trofimov, D.G., Kanagatov, B., Kirilyuk I.A. and Bagryanskaya E.G. / Controlled/living polymerization of methyl methacrylate using new sterically hindered imidazoline nitroxides prepared via intramolecular 1,3-dipolar cycloaddition reaction // *J. Polym. Science P. A: Polym. Chem.* – 2014. - vol. 52. – P. 929-943.
58. Miura, Y., Mibae, Sh., Moto, H., Nakaruma, N., Yamada, B. / Controlled radical polymerization of styrene with an oxazolidiny-N-oxyl stable free radical // *Polym. Bull.* – 1999. – Vol. 42. – P. 17-24.
59. Ma, Z., Huang, Q., Bobbit, J.M. / Oxoammonium salts. 5. A new synthesis of hindered piperidines leading to unsymmetrical TEMPO-type nitroxides. Synthesis and enantioselective oxidations with chiral nitroxides and chiral oxoammonium salts // *J. Org. Chem.* – 1993. – vol. 58.- P. 4837-4843.
60. Nesvadba, P., Bugnon, L., Maire, P., Noval, P./ Synthesis of A Novel Spirobisnitroxide Polymer and its Evaluation in an Organic Radical Battery // *Chem. Mater.* – 2010. – vol. 22. – P. 783 – 788.
61. Ishida, T., Ooishi, M., Ishii, N., Mori, H., Nogami, T. / Mono- and dinitroxide radicals from 9,9'(10*H*,10*H'*)-spirobiacridine: An approach to a D_{2d} triplet biradical // *Polyhedron*.- 2007. - vol. 26.- P. 1793-1799.
62. Frank, N.L., Clerac, R., Sutter, J.P., Daro, N., Kahn, O., Coulon, C., Green, M.T., Golhen, S., Ouahab, L. / Synthesis, Crystal Structure, Magnetic, and Electron Paramagnetic Resonance Properties of a Spiroconjugated Biradical. Evidence for Spiroconjugation Exchange Pathway // *J. Amer. Chem. Soc.* – 2000. – vol. 122. – P. 2053 – 2061.

63. Rajca, A., Takahashi, M., Pink, M., Spagnol, G., Rajca, S. / Conformationally Constrained, Stable, Triplet Ground State ($S = 1$) Nitroxide Diradicals. Antiferromagnetic Chains of $S = 1$ Diradicals // *J. Amer. Chem. Soc.* – 2007.- vol. 129. - P. 10159-10170.
64. Rajca, A., Wang, Y., Boska, M., Paletta, J.T., Olankitwanit, A., Swanson, M.A., Mitchell, D.G., Eaton, S.S., Eaton, G.R., Rajca, S. / Organic Radical Contrast Agents for Magnetic Resonance Imaging // *J. Amer. Chem. Soc.*- 2012.- vol. 134. – P. 15724 - 15727.
65. Paletta, J.T., Pink, M., Foley, B., Rajca, S., Rajca, A. / Synthesis and Reduction Kinetics of Sterically Shielded Pyrrolidine Nitroxides // *Org. Lett.* – 2012. - P.5322-5325.
66. Keana, J.F.W. / Newer aspects of the synthesis and chemistry of nitroxide spin labels // *Chem. Rev.* – 1978. – vol. 78. – P. 37-64.
67. Brik, M.E. / Oxidation of secondary amines to nitroxides with oxone in aqueous buffered solution // *Tetrahedron Lett.*- 1995. – vol. 36.- P. 5519-5522.
68. Murray, R.W., Iyanar, K. / Nitroxide Synthesis Using the Methyltrioxorhenium/Hydrogen Peroxide System // *Heteroatom Chem.* -1998.- vol. 9. – P. 347-350.
69. Yoshioka, T., Higashida, S., Murayama, K. / Studies on Stable Free Radicals. VIII. The Synthesis and Oxidation of Hindered 4-Oxopiperidine Derivatives // *Bull. Chem. Soc. Jpn.* – 1972.- vol. 45.- P. 636-638.
70. Sakai, K., Yamada, K., Yamasaki, T., Kinoshita, Y., Mito, F. / Effective 2,6-substitution of piperidine nitroxyl radical by carbonyl compound // *Tetrahedron.* – 2010. – vol. 66.- P. 2311-2315.
71. Yamasaki, T., Mito, F., Ito, Y., Pandian, S., Kinoshita, Y., Nakano, K., Murugesan, R., Sakai, K., Utsumi, H., Yamada, K. / Structure – Reactivity Relationship of Piperidine Nitroxide: Electrochemical, ESR and Computational Studies // *J. Org. Chem.* – 2011. – vol. 76. – P. 435-440.
72. Rassat, A., Rey, P. / XXIII – Preparation d'amino acides radicalaires et de leurs sels complexes // *Bull. Chem. Soc. Fr.* – 1967. – P. 815-817.
73. Михайлов, Б.М., Поваров, Л.С., Григос, В.И., Каракханов, Р.А. / Реакции дигидросильвана с шиффовыми основаниями // *Изв. АН СССР. Сер. Хим.* – 1964. – № 9. – С. 1693-1695.
74. Шапиро, А.Б., Розанцев, Е.Г., Поваров, Л.С., Григос, В.И. / О парамагнитных производных в ряду гидрированного хинолина // *Изв. АН СССР. Сер. Хим.* – 1965 - №6. – С. 1102-1104.

75. Поваров, Л.С., Шапиро, А.Б., Розанцев, Е.Г. / Свободные азотокисные радикалы на основе бензохинолинов // Изв. АН СССР. Сер. Хим. – 1966. - №2. – С. 339-341.
76. Шибаева, Р.П., Розенберг, Л.П., Шапиро, А.Б., Поваров, Л.С. / Кристаллическая и молекулярная структура 4-(спиротетрагидрофурил-2`)-2-спироциклогексил-1,2,3,4-тетрагидрохинолина и стабильного нитроксильного радикала, образующегося при его каталитическом окислении // Журн. Структ. Хим. – 1981. - №6. – С. 140-145.
77. Ooishi, M., Seino, M., Imachi, R., Ishida, T., Nogami, T. / Convenient synthesis and host-guest compounds of 9,9'(10H,10'H)-spirobiacridines // Tetrahedron Lett. – 2002. – vol. 43. – P. 5521-5524.
78. Yoshioka, T., Mori, E., Murayama, K. / Studies on Stable Free Radicals. XIII. Synthesis and ESR Spectral Properties of Hindered Piperazine N-Oxyls // Bull. Chem. Soc. Jpn. – 1972. – vol. 45. – P. 1855 – 1860.
79. Lai, J.T. / Hindered amines. Novel synthesis of 1,3,3,5,5-pentasubstitued 2-piperazinones // J. Org. Chem. -1980.- vol. 45.- P. 754 – 755.
80. Lai, J.T. / Hindered Amines; III. Highly Regioselective Syntheses of 1,3,3,5,5-Pentasubstitued 2-Piperazinones and their Nitroxyl Radicals // Synthesis.- 1981. - P. 41-42
81. Lai, J.T. / Hindered Amines1. 3,3,5,5-Tetrasubstitued-2-oxomorpholines and Derivatives // Synthesis. -1984.- P. 122-123
82. Lai, J.T. / Hindered Amines1. 3,3,5,5-Tetrasubstitued-2-oxomorpholines and Derivatives // Synthesis.- 1984.- P. 124 – 125
83. Bargellini, G. / Effect of chloroform and sodium hydroxide on phenols in acetone solution. // Gazz. Chim. Ital. – 1906. – Vol. 36. – P. 329-335.
84. Rychnovsky, S.D., Beauchamp, Th., Vaidyanathan, R., Kwan, T. / Synthesis of Chiral Nitroxides and an Unusual Racemization Reaction // J. Org. Chem. -1998.- vol. 63.- P. 6363 – 6374.
85. Sosnovski, G., Cai, Z. / A Study of the Favorskii Rearrangement with 3-Bromo-4-oxo-2,2,6,6-tetramethylpiperidine-1-oxyl // J. Org. Chem. – 1995. – vol. 60. – P. 3414 – 3418.
86. Keana, J.W.F., Lee, T.D., Bernard, E.M. / Side-chain substituted 2,2,5,5-tetramethylpyrrolidine-N-oxyl (proxyl) nitroxides. A new series of lipid spin labels showing improved properties for the study of biological membranes // J. Amer. Chem. Soc. – 1976.- vol. 12. – P. 3052 -3053.
87. Sar, C.P., Jeko, J., Hideg, K. / Synthesis of 2-Alkenyl-1-pyrrolin-1-oxides and Polysubstitued Nitrones // Synthesis – 2003. – vol. 9. P. 1367-1372.

88. Uchida, Y., Matsuoka, N., Takahashi, H., Shimono, S., Ikuma, N., Tamura, R. / Synthesis, Crystal Structure, and Magnetic Properties of 4-(2-Methyl-1-azaspiro[4.5]deca-1-oxyl-2-yl)phenol // *Heterocycles* – 2007. – vol. 74. – P. 607-614.
89. Suzuki, K., Mazhukin, D.G., Takahashi, H., Yoshiaki, U., Tamura, R., Grigor`ev, I.A. / Synthesis and Stereochemistry of Novel Rigid Nitroxide Biradicals Based on Paramagnetic Pyrrolidine Core // *Heterocycles* – 2009. – vol. 78. – P. 3091-3099.
90. Cicchi, S., Hold, I., Brandi, A. / New synthesis of five-membered cyclic nitrones from tartaric acid // *J. Org. Chem.* – 1993. – vol. 115.- P. 5274– 5275.
91. Резников, В.А., Володарский, Л.Б. / Взаимодействие 5,5-диметил-2-фенацилпирролин-1-оксида – экзоциклического β-оксонитрона – с нуклеофильными реагентами // *Хим. Гетероцикл. Соедин.* – 1996. - №6 – С. 760-769.
92. Севастьянова, Т.К., Володарский, Л.Б. / Получение стабильных иминоксильных радикалов 3-имидазолинов // *Изв. АН СССР Сер. Хим.* – 1972. – С. 2339.
93. Резников, В.А., Володарский, Л.Б. / Ацетат аммония как катализатор конденсации пространственно затруднённых функционально замещённых гидроксиламинов с кетонами // *Изв. РАН Сер. Хим.* – 1997. – Т. 9. – С. 1654-1658.
94. Zubenko, D., Tsentalnovich, Y., Lebedeva, N., Kirilyuk, I., Roshchupkina, G., Zhurko, I., Reznikov, V., Marque, S.R.A., Bagryanskaya, E. / Laser Flash Photolysis and CIDNP Studies of Steric Effects on Coupling Rate Constants of Imidazolidine Nitroxide with Carbon-Centered Radicals, Methyl Isobutyrate-2-yl and tert-Butyl Propionate-2-yl // *J. Org. Chem.* – 2006. – vol. 71. – P. 6044 – 6052.
95. Резников, В.А., Володарский, Л.Б. / Синтез бифункциональных производных нитроксильных радикалов имидазолина // *Хим. Гетероцикл. Соедин.* – 1990. – Т. 6. – С. 772-778.
96. Hintermaier, F., Volodarsky, L.B., Polborn K., Beck, W. / New 2,5-Dihydroimidazole-1-oxyls with Functional Side Groups (N,O,S Donors) // *Liebigs Ann.* – 1995. – P. 2189-2194.
97. Кирилюк, И.А., Григорьев, И.А., Володарский, Л.Б. / Синтез 2Н-имидазол-1-оксидов и стабильных нитроксильных радикалов на их основе // *Изв. РАН Сер. Хим.* – 1991. – Т. 9. – С. 2113-2121.
98. Бакунова, С.М., Григорьев, И.А., Кирилюк, И.А., Володарский, Л.Б. / Восстановление нитроксильных радикалов с алкоксигруппами у α-атома углерода нитроксильной группы: получение α-алкоксинитронов и ацеталей N-гидроксиаминов // *Изв. РАН Сер. Хим.* – 1999. – Т. 11. – С. 2160-2166.

99. Jones, R.C.F., Martin, J.N. / Nitrones, In Synthetic Applications of 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry Toward Heterocycles and Natural Products // Padwa A., Pearson W.H., Eds.; Wiley – IEEE: New York. – 2003. – P. 55.
100. Володарский, Л.Б. / Синтез производных имидазола из α -гидроксиламинооксимов // Хим. Гетероцикл. Соедин. – 1973. - Т. 10. – С. 1299.
101. Мартин, В.В., Володарский, Л.Б. / Синтез и некоторые реакции пространственно затруднённых 3-имидазолин-3-оксидов // Хим. Гетероцикл. Соедин. – 1979. - Т 1. – С. 103-109.
102. Григорьев, И.А., Щукин, Г.И., Володарский, Л.Б. / О влиянии радикального центра на окислительные свойства нитронной группы в реакции нитроксильных радикалов 3-имидазолин-3-оксида с гидразином // Изв. АН СССР Сер. Хим. – 1983. – Т. 5. – С. 1140-1146.
103. Григорьев, И.А., Кирилюк, И.А., Стариченко, В.Ф., Володарский, Л.Б. / Окислительное алкоксилирование 4Н-имидазол- N-оксидов как новый метод синтеза стабильных нитроксильных радикалов ряда 2- и 3-имидазолина с алкоксигруппами у α -атома углерода радикального центра // Изв. АН СССР Сер. Хим. – 1989. – Т. 7. – С. 1629-1630.
104. Резников, В.А., Володарский, Л.Б., Споянов, А.П., Диканов, С.А. / Моноциклические радикалы ряда имидазолидина // Изв. РАН Сер. Хим. – 1993. – С. 924-927.
105. Резников, В.А., Володарский, Л.Б. / Взаимодействие β -оксонитронов – производных имидазолина и пирролина с нуклеофильными реагентами // Хим. Гетероцикл. Соедин. – 1991. – Т. 7. С. 912-919.
106. Toda, T., Morimura, S., Mori, E., Horiuchi, H., Murayama, K. / Studies on Stable Free Radicals. VI. Synthesis of Substituted 4-Imidazolidinone-1-oxyls // Bull. Chem. Soc. Jpn. – 1971. – Vol. 44. – P. 3445 – 3450.
107. Toda, T., Morimura, S., Murayama, K. / Studies on Stable Free Radicals. VII. The Mechanism for Cyclization Reaction of α -Amino Nitriles with Carbonyl Compounds // Bull. Chem. Soc. Jpn. – 1972. Vol. 45. – P. 557 – 561
108. Khalah, A., Bazaz, R.D., Sherkarchi, M. / Synthesis of Novel Imidazolidinones // Monatsh. Chem. – 1997. – Vol. 128. P. 395 – 398.
109. Michon, P., Rassat, A. / Nitroxydes XLII: signe des couplages a longue distance, electron-protons dans des nitroxydes oxazolidiniques. Etude conformationnelle par RMN // Bull. Soc. Chim. Fr. – 1971. – P. 3561.

110. Smith, D.L., Spencer, T.A. / Synthesis and Photolysis of Doxyl Derivatives of 5 β -Androstan-3-ones // *J. Heterocycl. Chem.* – 1979. – vol. 16.- P. 807-809.
111. Ciecierska-Tworek, Z., Van, Sh.P., Griffith, O.H. / Electron-electron dipolar splitting anisotropy of a dinitroxide oriented in a crystalline matrix // *J. Mol. Struct.* – 1973 – vol. 16 – P. 139-148
112. Michon, P., Rassat, A. / Nitroxides. LXIX. 1,4-Bis(4',4'-dimethyloxazolidine-3'-oxyl)cyclohexane structure determination by electron spin resonance and nuclear magnetic resonance // *J. Amer. Chem. Soc.* – 1975. – Vol. 19. – P. 696-700.
113. Gleason, W.B., Barnett, R.E. / Use of the Point Dipole Approximation for Nitroxide Biradicals // *J. Amer. Chem. Soc.* – 1975. – vol. 12. – P. 2701-2705
114. Metzner, E.K., Libertini, L.J., Calvin, M. / Electron Spin Exchange in Rigid Biradicals // *J. Amer. Chem. Soc.* – 1977. – vol 22. – P. 4500-4502.
115. Ramasseul, R., Rassat, A. / Nitroxides XLIX: Steroidal Nitroxides // *Tetrahedron Lett.* – 1971. – vol. 48. – P. 4623-4624.
116. Ratcliffe, R., Rodehorst, R. / Improved procedure for oxidations with the chromium trioxide – pyridine complex // *J. Org. Chem.* – 1970. – vol.35. – P. 4000-4002.
117. K. Metzner, L. Libertini / A new steroidal biradical // *Tetrahedron Lett.* – 1978 - №1. – P. 81-84.
118. Michon, J., Rassat, A. / Nitroxides LIX. Rotational Correlation Time Determination of Nitroxide Biradical Application to Solvation Studies // *J. Amer. Chem. Soc.* – 1974. – vol. 96. P. 335-337.
119. Michon, J., Rassat, A. / Nitroxides 73. Electron Spin Resonance Study of Chiral Recognition by Cyclodextrin // *J. Amer. Chem. Soc.* – 1979. – vol. 101. P. 995-996.
120. Banks, M.R., Cadogan, J.I.G., Gosney, I., Grant, K.J., Hodgson, P.K.G., Thorburn, P. / Synthesis of Enantiomerically Pure (5S)-4-Aza-2-oxa-6,6-dimethyl-7,10-methylene-5-spiro[4.5]-decan-3-one, a Novel Chiral Oxazolidin-2-one from (-)-Camphene for Use as a Recyclable Chiral Auxiliary in Asymmetric Transformations // *Heterocycles.*- 1994. – Vol. 37. – P. 199-206.
121. Braslau, R., Burill, L.C., Chaplinski, V., Howden, R., Para, P.W. / Studies in the stereoselective trapping of prochiral carbon radicals by optically active camphoxyl nitroxides // *Tetrahedron: Assymetr.* – 1997. – Vol. 8. – P. 3209 – 3212.
122. Шапиро А.Б., Меджидов А.А., Розанцев Э.Г. / О свободных азотокисных радикалах ряда гидрированного хинолина, бензоксазина и индола // *Журн. Орган. Хим.*- 1966. - № 2. – С. 1873-1877.

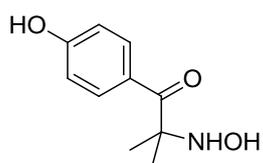
123. Holly, F.W., Cope, A.C. / Condensation Products of Aldehydes and Ketones with *o*-Aminobenzyl Alcohol and *o*-Hydroxybenzylamine // *J. Amer. Chem. Soc.* – 1944. – Vol. 66. – P. 1875-1879.
124. Nistrom, R.F., Brown, W.G. / Reduction of Organic Compounds by Lithium Aluminum Hydride. II. Carboxylic Acids // *J. Amer. Chem. Soc.* – 1947. – Vol. 69. P. 2548-2549.
125. Spagnol, G., Rajka, A., Rajka, S. / Efficient Synthesis of Tricyclic Benzobisoxazines by Silica Gel Catalysis // *J. Org. Chem.* – 2007. – Vol. 72. – P. 1867-1869.
126. Reznikov, V.A., Volodarsky, L.B. / Interaction of heterocyclic nitrones with organometallic reagents as a method for the synthesis of new types of nitroxides // *Tetrahedron.* – 1993. Vol. 49. – P. 10669-10692.
127. Kotha, S., Deb, A.C., Lahiri, K., Manivannan, E. / Selected Synthetic Strategies to Spirocyclics // *Synthesis.* – 2009. N 2. – P. 165 – 193.
128. Volodarsky, L.B. / Imidazoline Nitroxides: Synthesis and properties. // Vol. 1. Ed. L.B. Volodarsky.: CRC Press. – 1988. – P. 232.
129. Boubekeur, K., Syssa-Magale, J.-L., Palvadeau, P., Schollhorn, B. / Self-assembly of nitroxide radicals via halogen bonding—directional NO \cdots I interactions // *Tetrahedron Lett.* – 2006. – Vol. 47. - P 1249- 1252.
130. Wigbers, C., Prigge, J., Zhongchen, M., Frohlich, R., Lifeng, Ch., Wurthwein, E.-U. / Synthesis, Structures, and Aggregation Properties of *N*-Acylamidines // *Eur. J. Org. Chem.* – 2011. – P. 861-877.
131. Al-Eryani, W.F.A, Srinivasa, H.T., Jeyaseelan, S., Sadashivaiah, T., Devarajegowda, H.C. / 4-(Benzyloxy)phenyl 4-hexadecyloxy-3-methoxybenzoate // *Acta Crystallogr. E.* – 2011. – Vol. 67. – P. 840.
132. Зайцева, Е.В., Гатилов, Ю.В., Амитина, С.А., Тамура, Р., Григорьев, И.А., Мажукин, Д.Г. / Spirocyclic nitroxyl radicals 3-imidazoline as a mesogenic substituent at the C⁴ heterocycle. Synthesis and crystal structure // *Журн. Орг. Хим.* – 2014. – Т. 50. - № 1. – С. 78-83.
133. Зайцева, Е.В., Мажукин, Д.Г., Амитина, С.А., Генаев, А.М., Григорьев, И.А. / Синтез новых спироциклических нитроксидов на основе 3-имидазолина // Сборник тезисов конференции «XIV Молодёжная конференция по органической химии». Екатеринбург. – 2011. С. 35.
134. 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. – 2011. P. 208.
135. 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. – 2012. С. 64.
136. Tschierske, C. / Development of Structural Complexity by Liquid-Crystal Self-assembly // *Angew. Chem. Int. Ed.* - 2013. – vol. 52. – P. 8828-8878.
137. Graus, S., Uriel, S., Serrano, S.L. / Supramolecular hydrogen-bonding patterns in 4'-substituted cyclohexane-5-spirohydantoin // *CrystEngComm.* – 2012. - vol. 14. – P. 3759-3766.
138. <http://www.chem.wisc.edu/areas/reich/handouts/a-values/a-values.htm>
139. 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.* – 2012. P. 72.
140. 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.- vol. (vi). – P. 10-24.
141. Илиел, В., Вайлен, С., Дойл, М. Основы органической стереохимии / Пер. с англ. – М.: Бином. Лаборатория знаний, 2007.- С. 451-453.
142. Haslanger, M., Lawton, R.G. / A Facile Preparation of the Ethylene Glycol Mono-Ketal of Cyclohexane-1, 4-Dione // *Synth. Comm.* - 1974. -Vol. 4. - P. 155-159.
143. 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.
144. <http://limor1.nioch.nsc.ru/quant/conformers/shern/spiroimidazol/>
145. Jensen, F. R., Bushweller, C. H., Beck, B. H. / Conformational preferences in monosubstituted cyclohexanes determined by nuclear magnetic resonance spectroscopy // *J. Am. Chem. Soc.* – 1969. – vol. 91. - P. 344-351.
146. Schneider, H-J., Hoppen, V. / Carbon-13 nuclear magnetic resonance substituent-induced shieldings and conformational equilibria in cyclohexanes // *J. Org. Chem.* – 1978. – vol. 43. – P. 3866-3873.
147. 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*

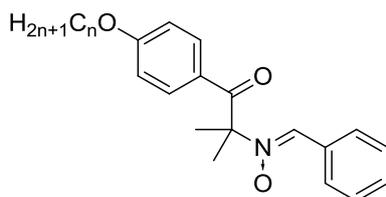
- of the Seventh Japanese-Russian International Workshop on Open Shell Compounds and Molecular Spin Devices. Awaji Island, Hyogo, Japan. – 2013. P. 39.
148. Зайцева, Е.В. / Spiroциклические нитроксильные моно- и бирадикалы 3-имидазолина с мезогенными заместителями // Сборник тезисов молодежной конференции НИОХ СО РАН. Новосибирск. – 2013. С 10.
149. 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. – №8. – С. 1207-1220.
150. 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.
151. 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.
152. <http://home.cc.umanitoba.ca/~budzelaa/gNMR/gNMR.html>
153. <http://www.nusc.ru>
154. Impre, G., Jakli, I., Kalaszi, A., Farkas, O. / Advanced Automatic Generation of 3D Molecular Structures 1st European Chemistry Congress // Budapest, Hungary, 27-31 August, 2006.
155. Chang, C., Gilson, M.K. / Conformational analysis method for molecules and complexes // J. Comput. Chem. – 2003 - vol. 24. – P. 1987-1998.
156. Perdew, J. P., Burke, K., Ernzerhof, M. / Generalized Gradient Approximation Made Simple // Phys. Rev. Lett. – 1996. – vol. 77. – P. 3865-3868.
157. Laikov, D. N. / A new class of atomic basis functions for accurate electronic structure calculations of molecules // Chem. Phys. Lett. – 2005 - vol. 416.-P. 116-120.
158. Володарский, Л.Б., Лапик, А.С., Русских, В.В., Кобрин, В.С., Лаврецкая, Е.Ф., Волкова, Л.И., Саркисян, Д.А., Борисов, М.М. / Производные 1,2-гидроксиламинокетонов, обладающие нейротропной активностью // А.с. 657016 (1979). СССР. С.А. 1979, 91, P68767q.
159. Vasconcelos, U., Dalmolin, E., Merlo, A. / Synthesis and Thermal Behavior of New *N*-Heterotolan Liquid Crystals // Org. Lett. - 2005. - Vol.7. - P. 1027-1030.
160. Chumakova, N.A., Yankova, T.S. Fairfull-Smith, K.E., Bottle, S.E., Vorobiev, A.Kh. / Molecular Orientational Order of Nitroxide Radicals in Liquid Crystalline Media // J. Phys. Chem. (B). – 2014. – Vol. 118. - № 20. – P. 5589–5599.

161. Meyer, S.D., Schreiber, S.L. / Acceleration of the Dess-Martin Oxidation by Water // J. Org. Chem. -1994. – Vol. 59. - № 24. – P. 7549-7552.

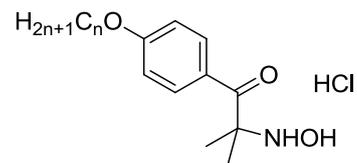
ПРИЛОЖЕНИЕ 1. Список синтезированных в работе новых соединений



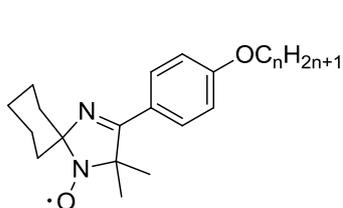
381



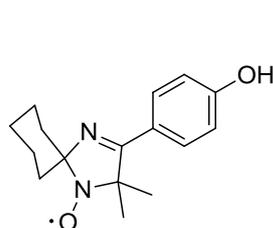
382a-g (n=8, 9, 10, 11, 12, 14, 16)



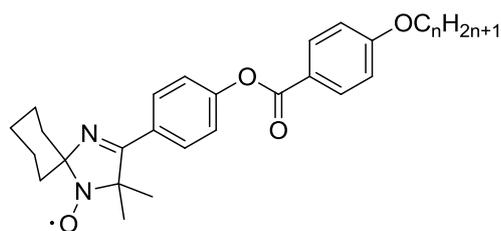
383a-g (n=8, 9, 10, 11, 12, 14, 16) HCl



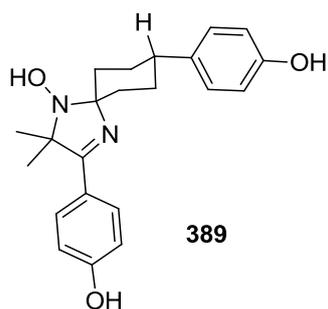
2a,c,e,g
n = 8, 10, 12, 16



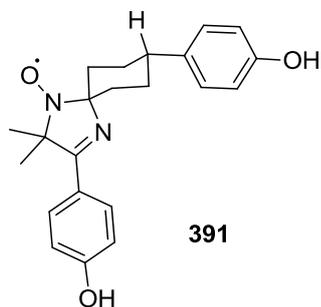
386



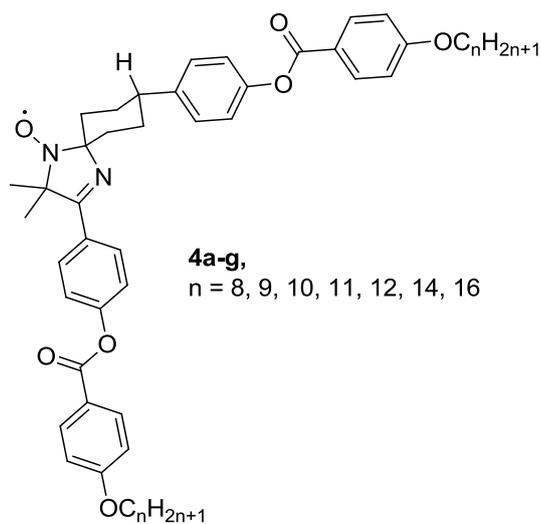
3a-g,
n = 8, 9, 10, 11, 12, 14, 16



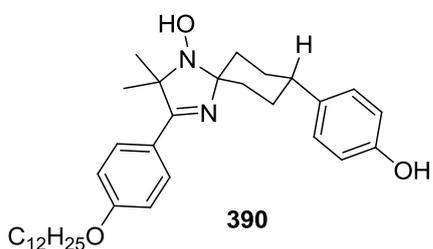
389



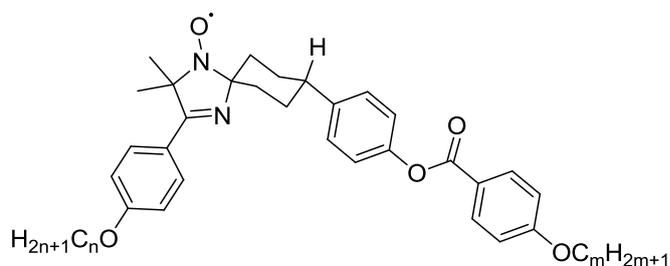
391



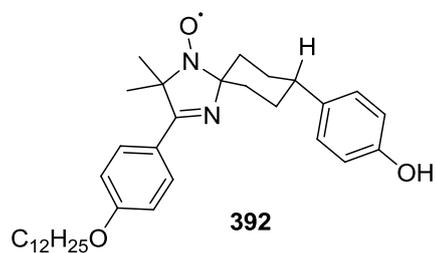
4a-g,
n = 8, 9, 10, 11, 12, 14, 16



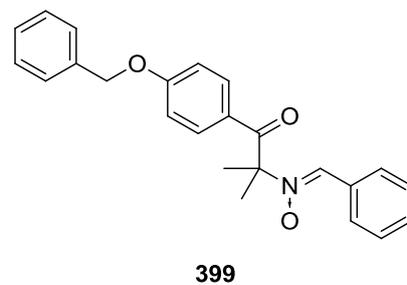
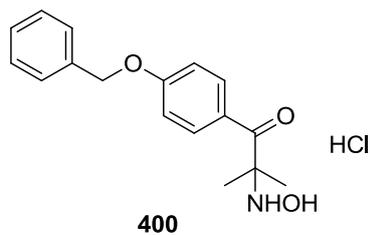
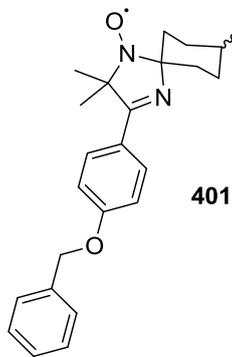
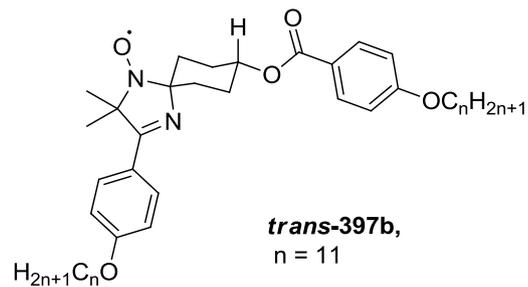
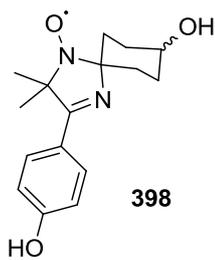
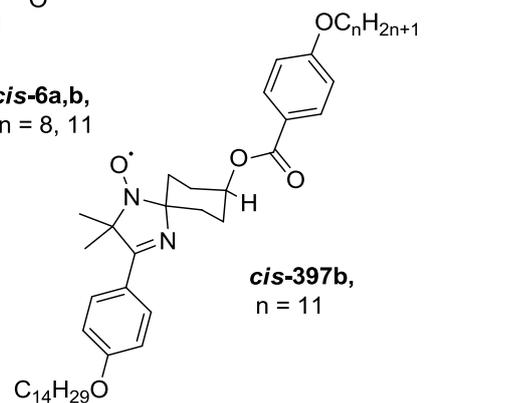
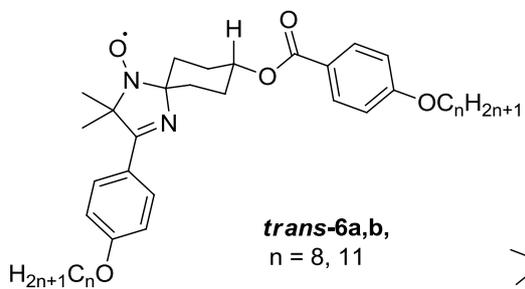
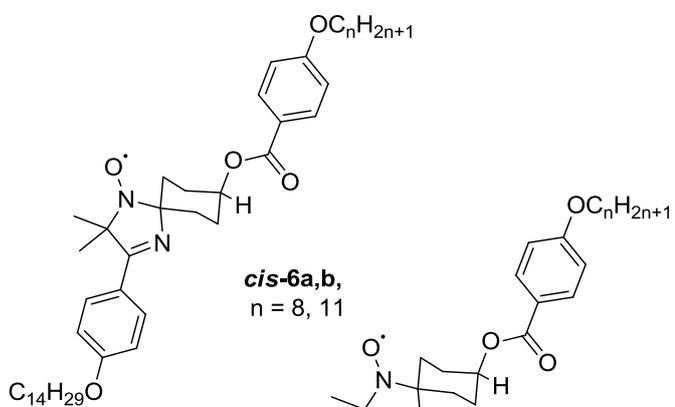
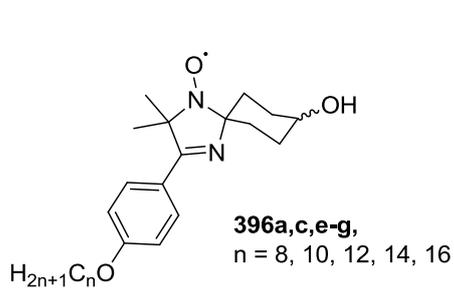
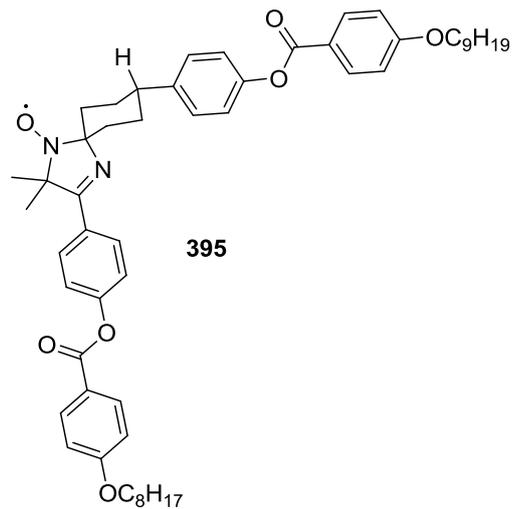
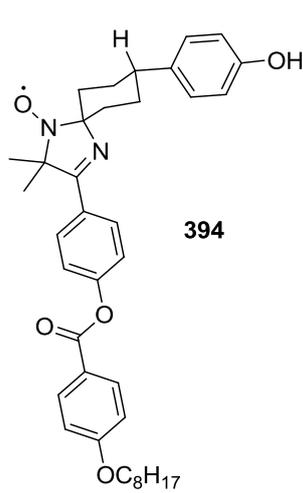
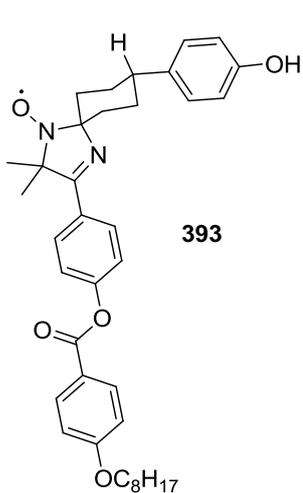
390

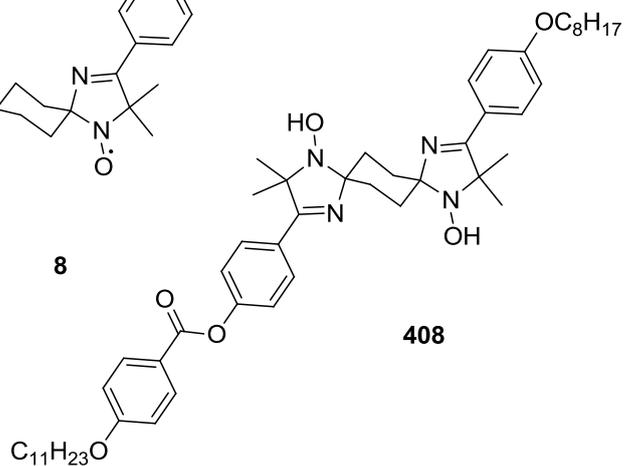
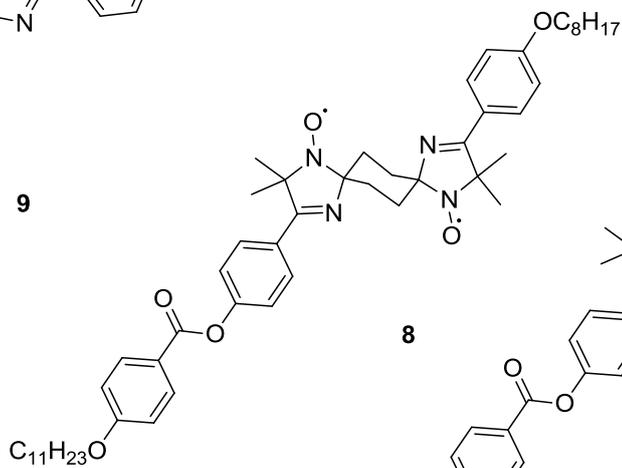
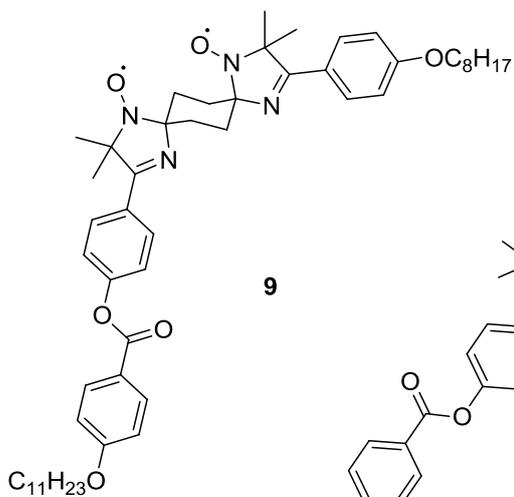
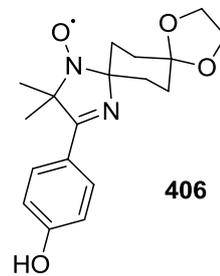
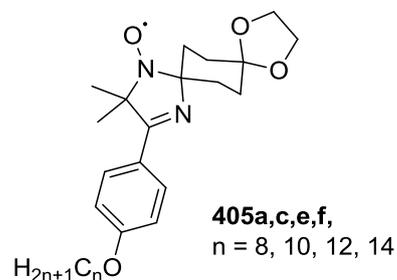
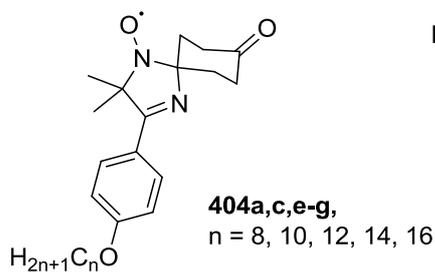
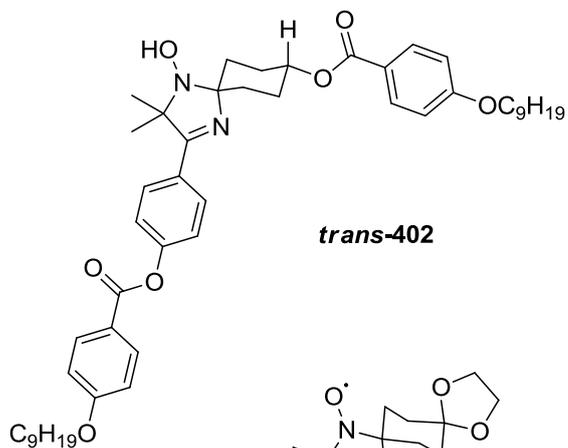
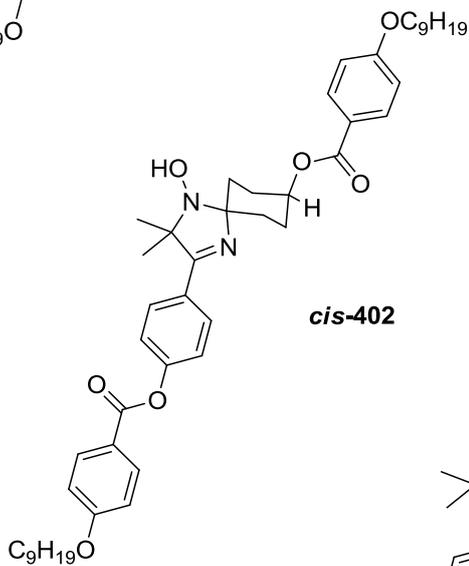
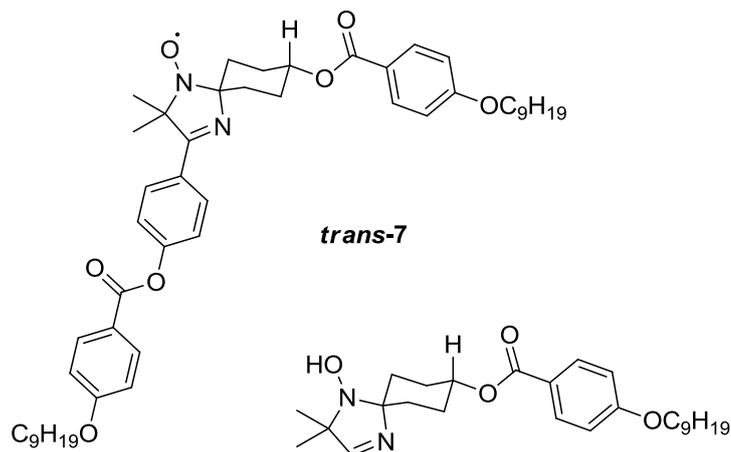
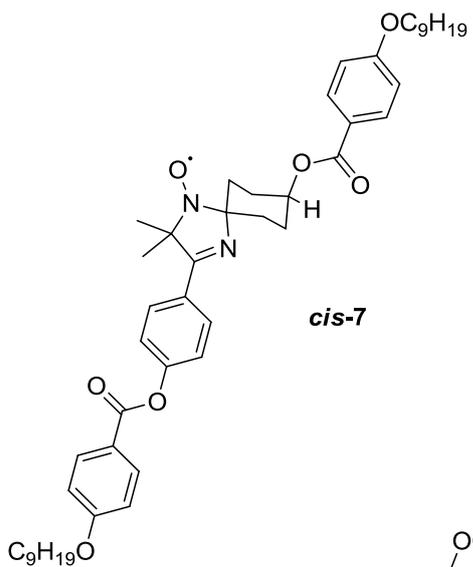


5a-g,
n = 8, 9, 10, 11, 12, 14, 16

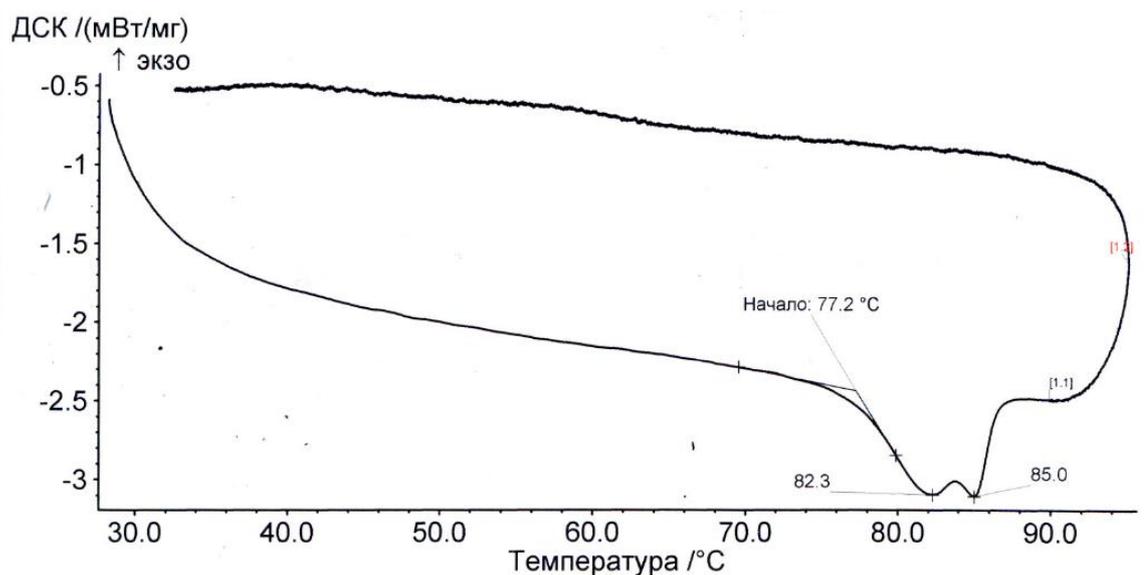
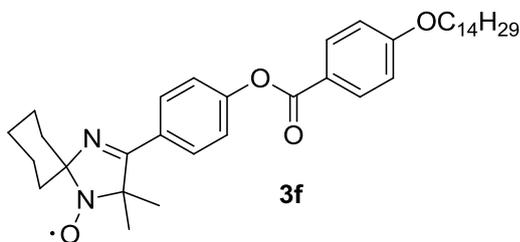
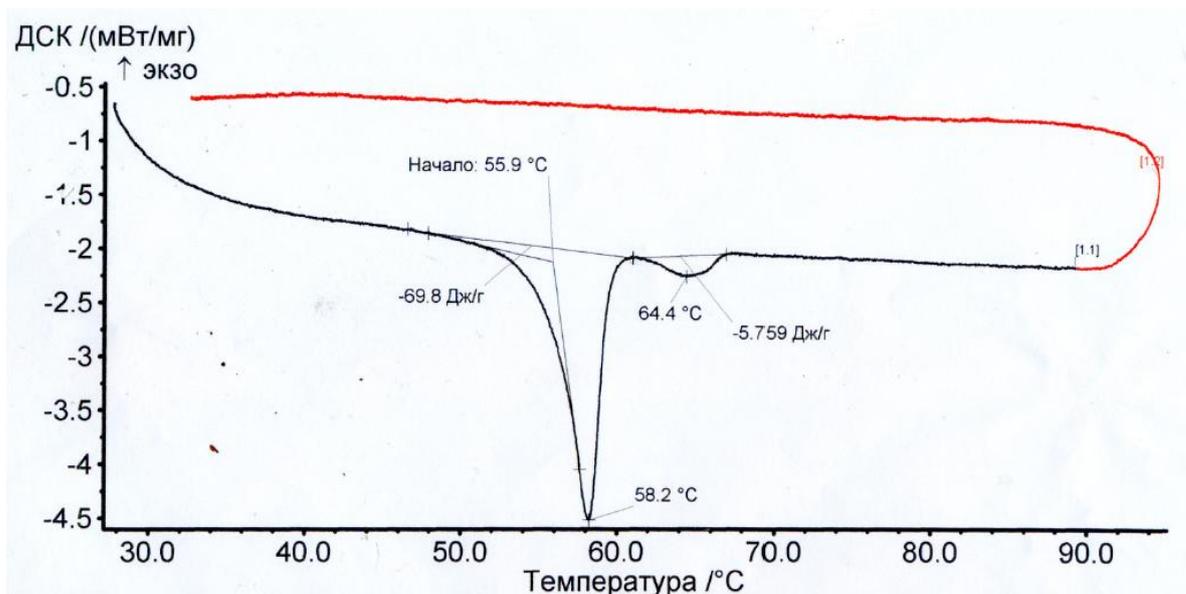
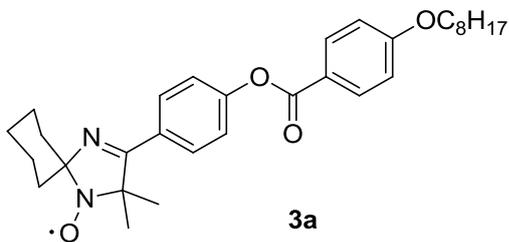


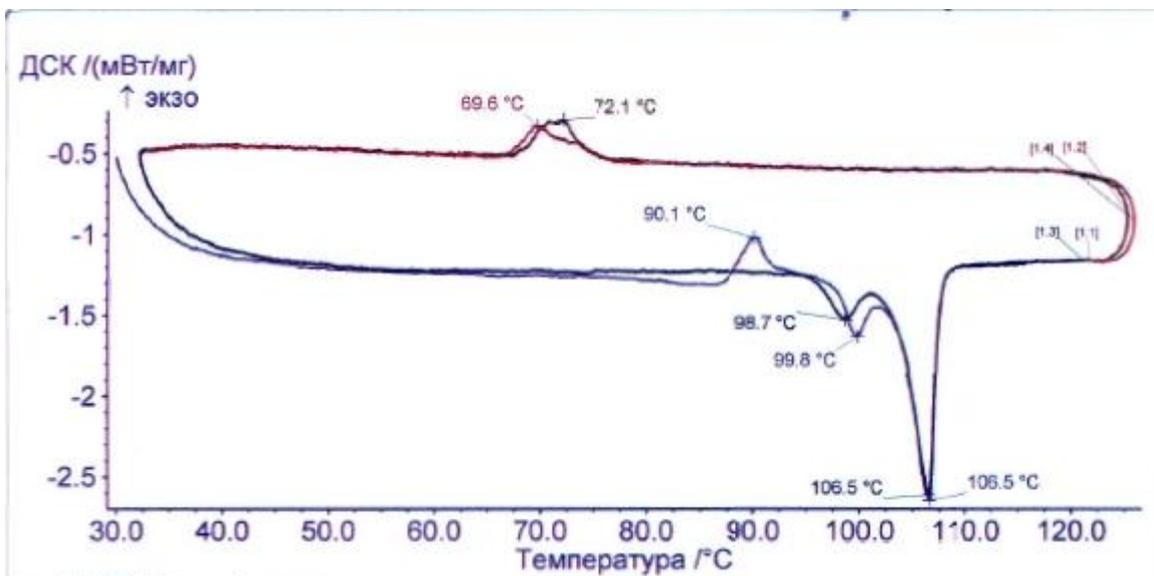
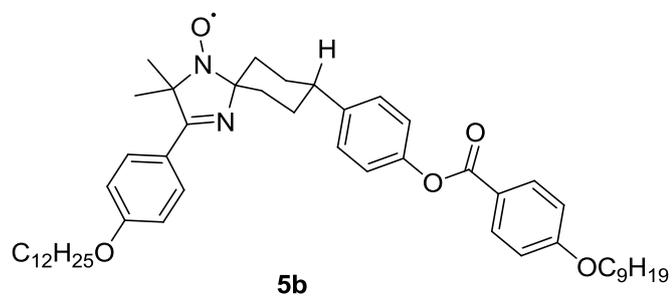
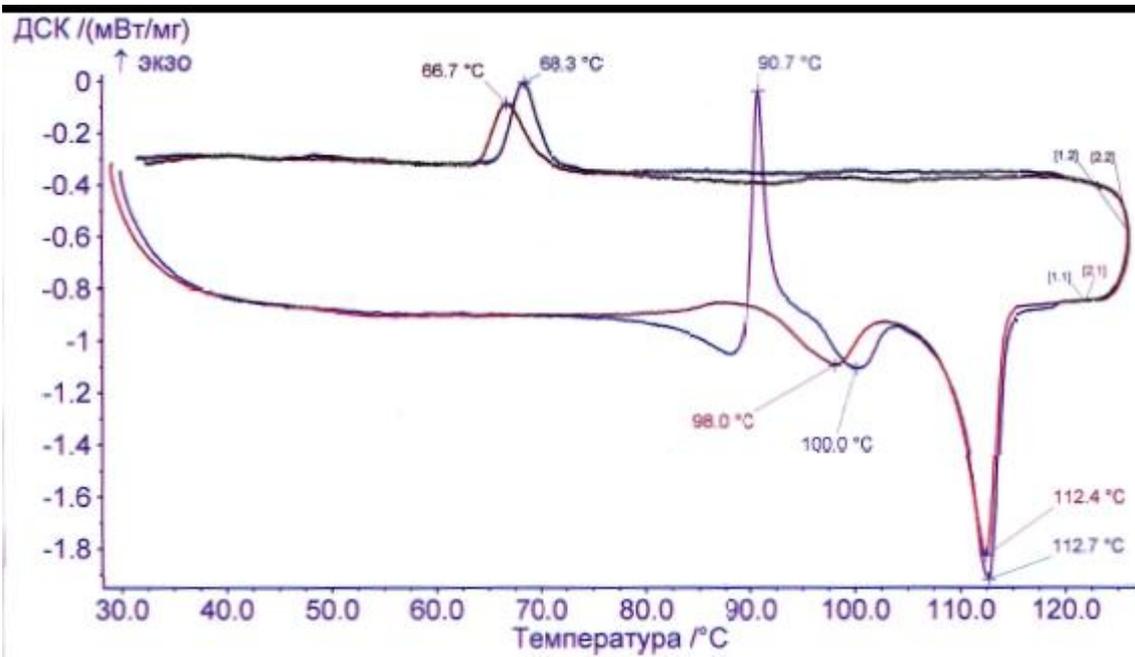
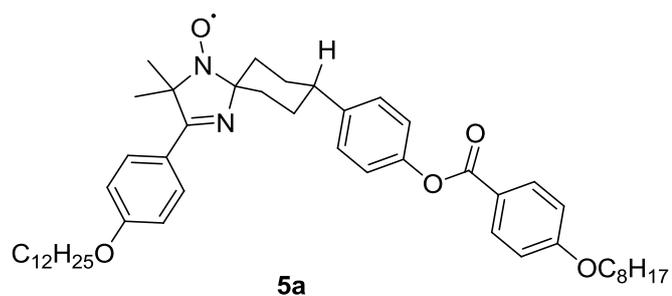
392

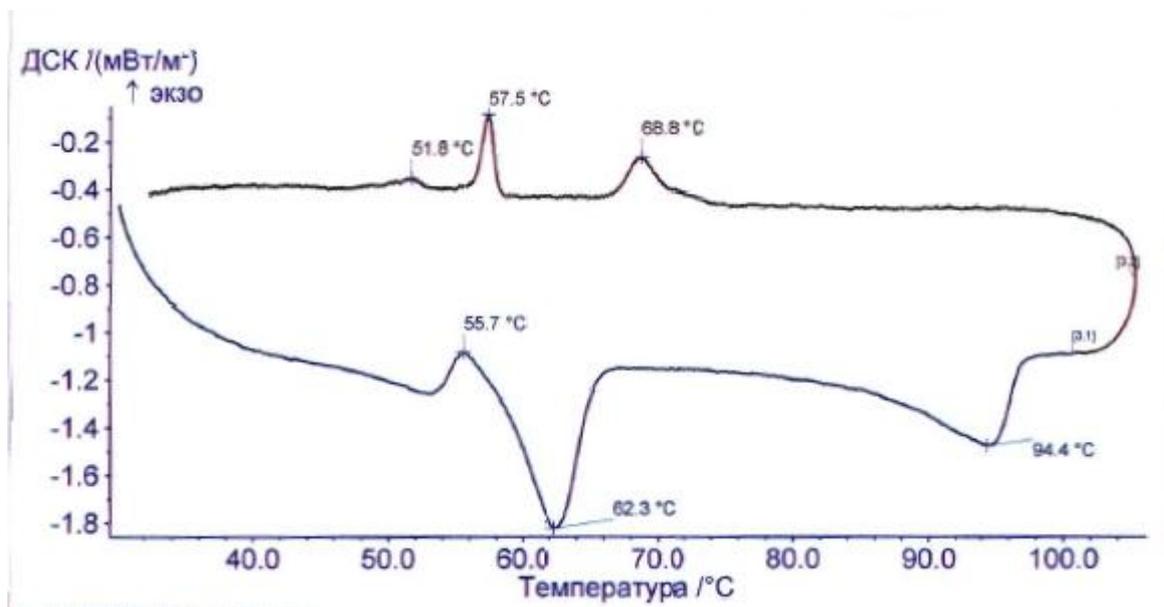
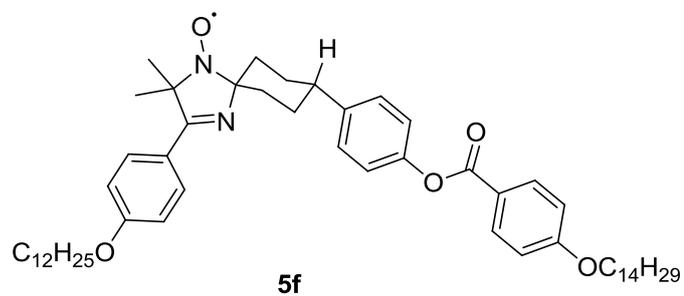
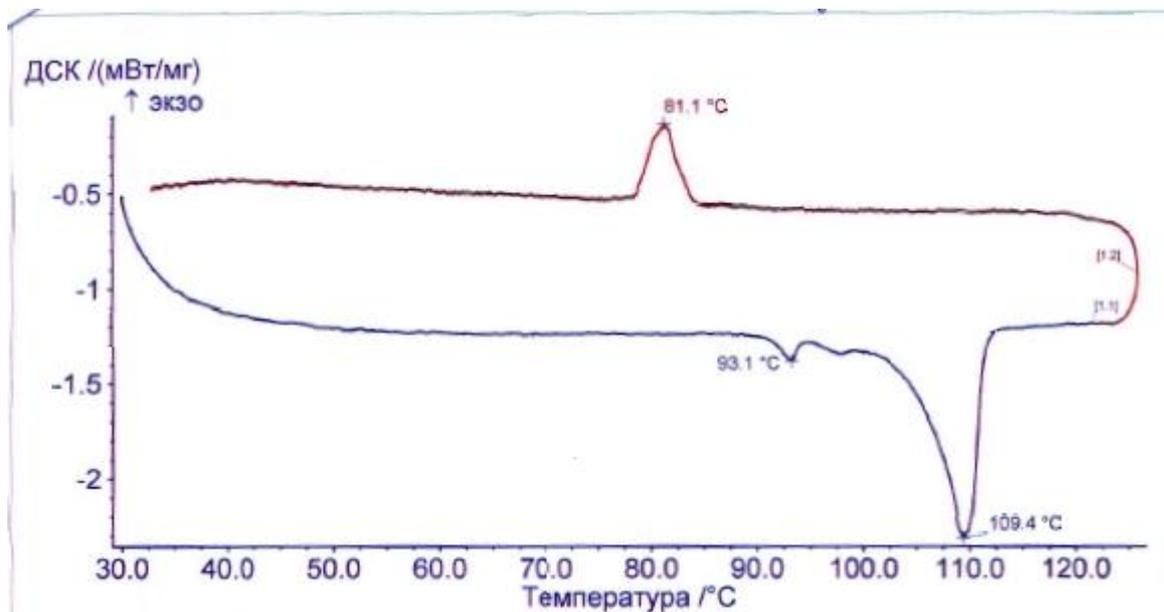
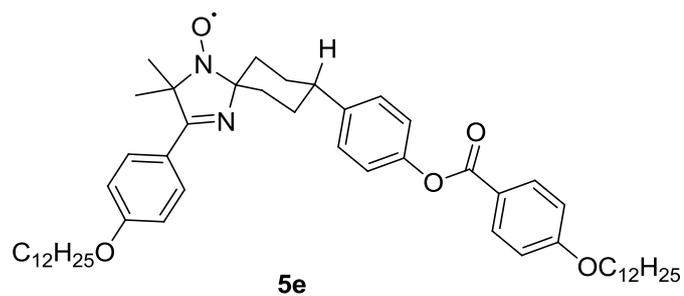


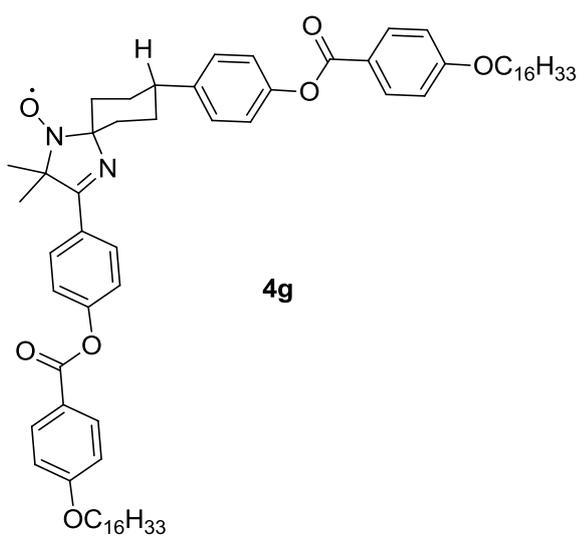
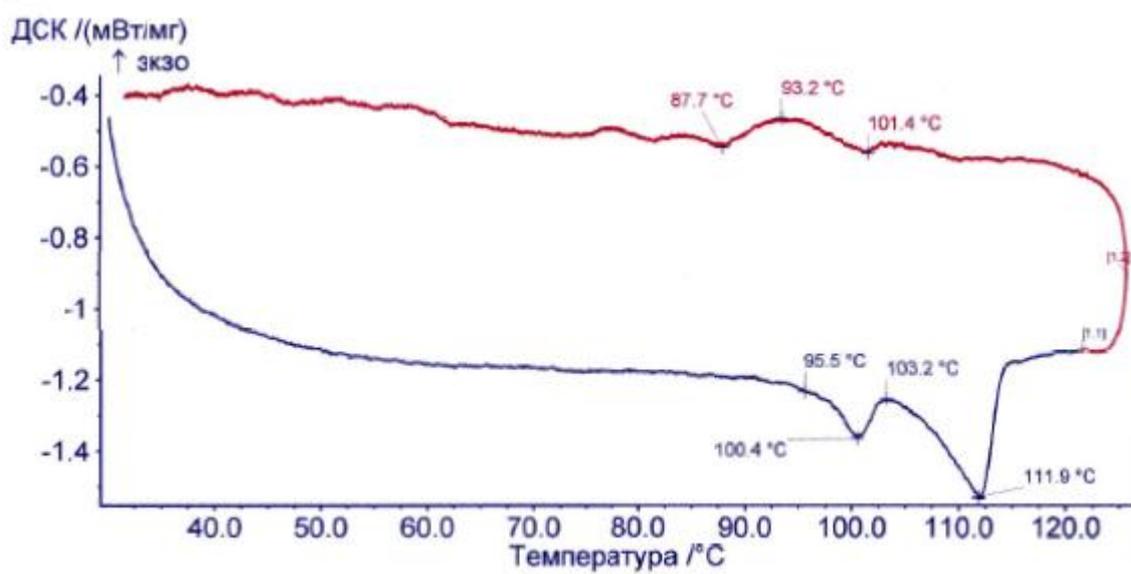
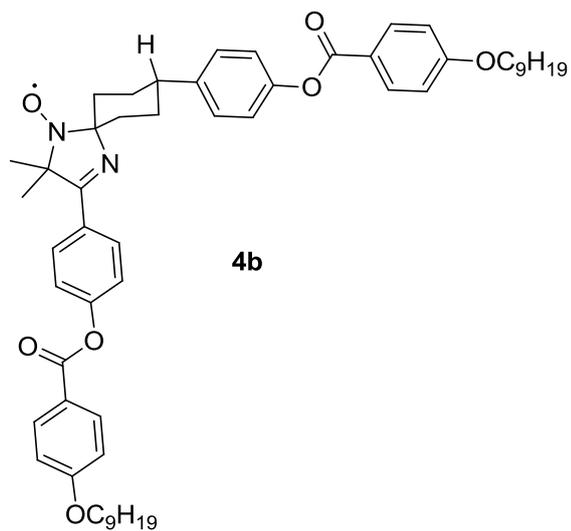


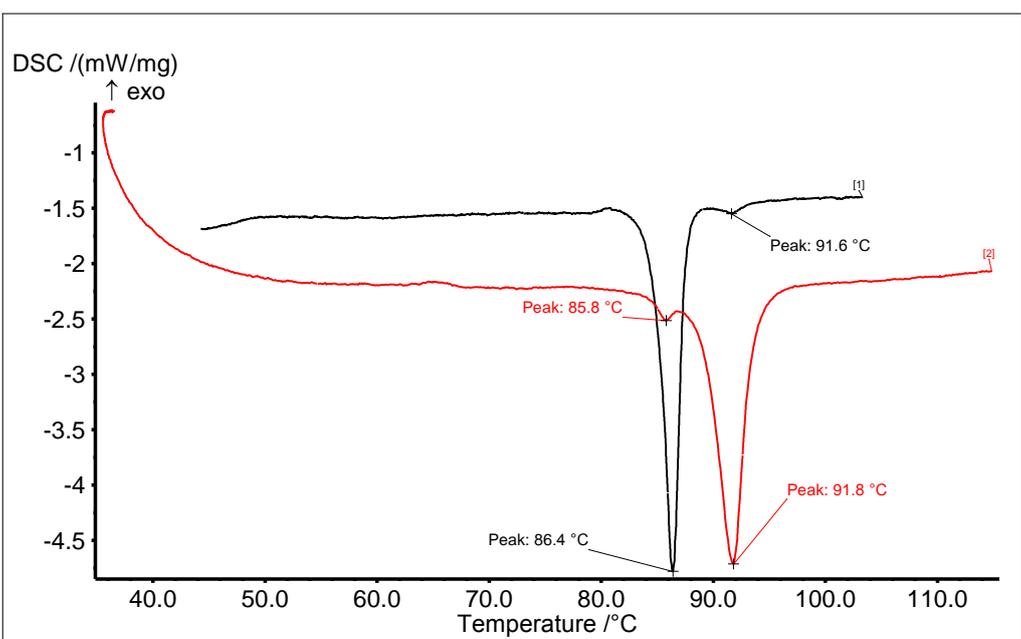
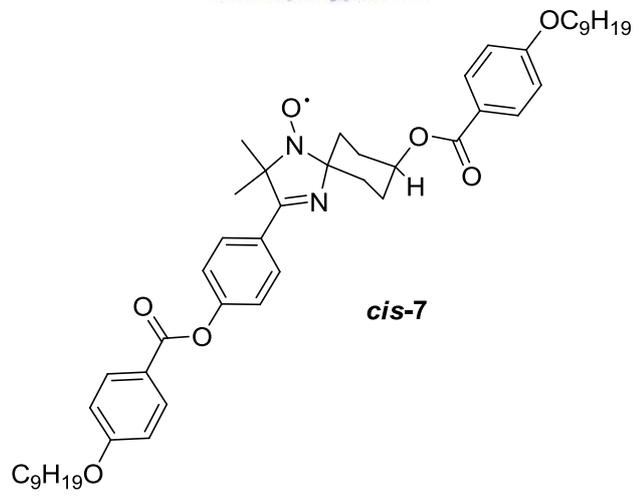
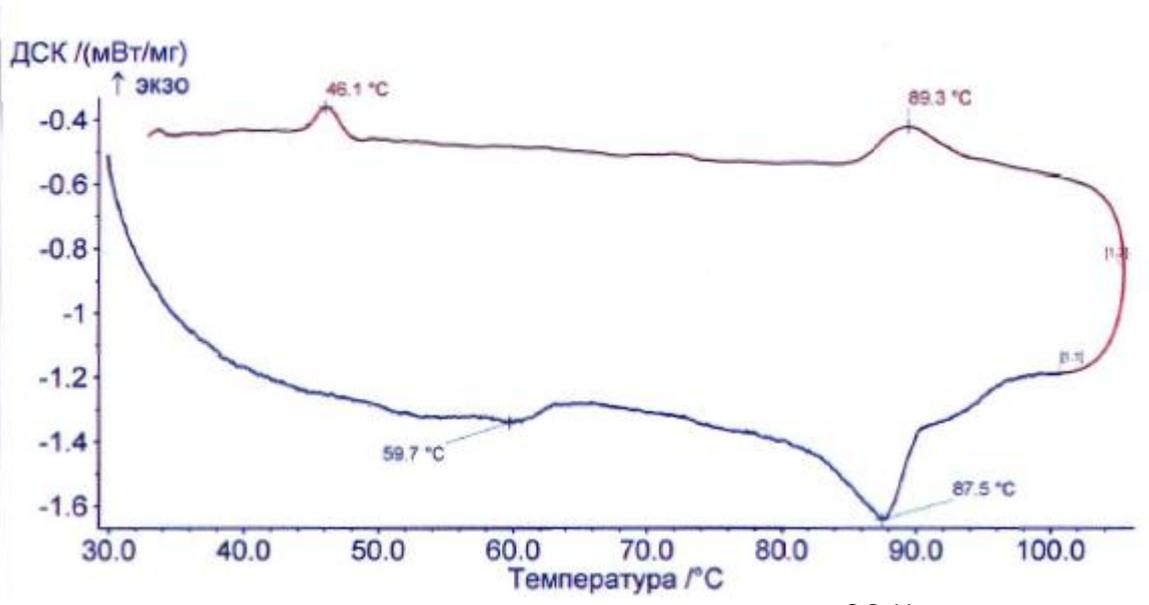
ПРИЛОЖЕНИЕ 2. ДСК термограммы некоторых синтезированных СНР с одной и двумя мезогенными группами











Main 2013-10-29 16:45 User: Администратор 1121.ngh

[#]	Instrument	File	Date	Identity	Sample	Mass/mg	Segment	Range	Atmosphere	Corr.
[1]	STA 409 PC/PG	02432 Iz1313_5_90_Pt-pan_He27.ssv	2013-10-29	02432	zaitseva1313	3.777	1/1	50/5.0(K/min)/150	He/27 / ... / He 15/...	---
[2]	STA 409 PC/PG	02433 Iz1313_10_150_Pt-pan_He27.ssv	2013-10-29	02433	zaitseva1313	3.777	1/1	30/10.0(K/min)/150	He/27 / ... / He 15/...	---

Список сокращений

- ЖК – жидкие кристаллы
- ДПЯ - динамическая поляризация ядер
- ДСК - дифференциальная сканирующая калориметрия
- ЭПР – электронный парамагнитный резонанс
- ЯМР – ядерный магнитный резонанс
- РСА – рентгеноструктурный анализ
- НР – нитроксильные радикалы
- СНР – спироциклические нитроксильные радикалы
- PROXYL – 2,2,5,5-тетраметилпирролидин-*N*-оксил
- ТЕМРО – 2,2,6,6-тетраметилметилпиперидин-1-оксил
- m*-CPBA – *мета*-хлорнадбензойная кислота
- p*-TsOH – *пара*-толуолсульфокислота
- p*-TsCl – *пара*-толуолсульфохлорид
- MEMCl – метоксиэтоксиметил хлорид
- ВОС₂О – ди-*трет*-бутил дикарбонат
- ДМФА-диметилформаид
- THF (ТГФ) – тетрагидрофуран
- DFT (density functional theory) – теория функционала плотности
- BnCl – бензил хлорид
- DIBAL-H (Diisobutylaluminum hydride) – гидрид диизобутилалюминия
- DBU – диазабициклоундека-7-ен
- LVT-reagent – (Low valent titanium reagent) – реагент на основе низко-валентного титана
- DOXYLs – нитроксильные радикалы, содержащие в составе 4,4-диметиллоксазолидин-3-оксильный фрагмент
- Константа СТВ – константа сверхтонкого взаимодействия
- NOESY (Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy) – двумерная спектроскопия ЯМР, основанная на наличии ядерного эффекта Оверхаузера
- ROESY (Rotational Frame Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy) - двумерная спектроскопия ЯМР, основанная на наличии ядерного эффекта Оверхаузера
- CDI - карбонилдиимидазол
- DCC – дициклогексилкарбодиимид
- DMAP – 4-диметиламинопиридин
- ТСХ – тонкослойная хроматография
- РСС – пиридиний хлорхромат