

На правах рукописи

Добрынин Сергей Александрович

**РАЗРАБОТКА МЕТОДОВ СИНТЕЗА ПРОСТРАНСТВЕННО
ЗАТРУДНЕННЫХ НИТРОКСИЛЬНЫХ РАДИКАЛОВ С
ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ РЕАКЦИИ 1,3-ДИПОЛЯРНОГО
ЦИКЛОПРИСОЕДИНЕНИЯ**

02.00.03. – органическая химия

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Новосибирск – 2018

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

Научный руководитель:

Кирилюк Игорь Анатольевич

Кандидат химических наук, доцент,
Зав. лабораторией азотистых соединений
Федерального государственного бюджетного
учреждения науки Новосибирского института
органической химии им. Н.Н. Ворожцова
Сибирского отделения Российской академии наук.

Официальные оппоненты:

Вацадзе Сергей Зурабович

Доктор химических наук, профессор РАН,
Зам. декана по научно-организационной работе
химического факультета Федерального
государственного бюджетного образовательного
учреждения высшего профессионального
образования "Московский государственный
университет имени М.В. Ломоносова"

Толстикова Святослав Евгеньевич

Кандидат химических наук,
Старший научный сотрудник Федерального
государственного бюджетного учреждения науки
"Международный томографический центр"
Сибирского отделения Российской академии наук

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное
учреждение науки Иркутский институт химии им.
А.Е. Фаворского Сибирского отделения
Российской академии наук.

Защита состоится «5» октября 2018 года в 9 часов 30 минут на заседании диссертационного совета Д 003.049.01 при ФГБУН Новосибирском институте органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН по адресу 630090, г. Новосибирск, пр. Академика Лаврентьева, 9.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУН Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН и на сайте: <http://web.nioch.nsc.ru>. Автореферат размещен на сайте Высшей аттестационной комиссии при Министерстве образования и науки Российской Федерации: <http://vak.ed.gov.ru>.

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

Автореферат разослан « » августа 2018 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета,

доктор химических наук _____ Лузина Ольга Анатольевна

Актуальность темы исследования: Исследование молекулярных механизмов функционирования живых систем - важнейшая задача, научное значение которой трудно переоценить. Заметное место в арсенале методов исследования строения и молекулярной динамики биологических макромолекул и их комплексов занимает метод спиновых меток. Современные модификации этого метода используются для получения информации о третичной структуре белков, нуклеиновых кислот и их комплексов в тех случаях, когда возможности других методов структурной биологии ограничены. В основе метода спиновых меток лежит направленное введение парамагнитных (спиновых) меток в заданные положения биологических макромолекул(ы); последующее спектральное исследование с помощью новых технологий ЭПР позволяет точно определять расстояния между метками, взаимную ориентацию и конформационную подвижность различных фрагментов. Нитроксильные радикалы - наиболее распространённый тип спиновых меток. Недавние исследования показали, что введение объёмных (больших, чем метил) заместителей или спиро-циклических фрагментов в окружение нитроксильной группы резко повышает устойчивость таких радикалов к восстановлению в биологических образцах и открывает небывалые возможности для проведения измерений непосредственно внутри живых клеток. Такие нитроксильные радикалы в литературе называют пространственно (стерически)-затруднёнными (sterically hindered) или защищёнными стерикой (sterically shielded). Кроме того, нитроксильные радикалы с двумя спироциклическими фрагментами в окружении нитроксильной группы демонстрируют повышенные времена спиновой релаксации, что позволяет избежать использования сверхнизких температур для измерения расстояний. Примечательно, что похожие соединения или их производные представляют немалый интерес и для применения в других областях, в частности, в качестве спиновых зондов для функциональной томографии живых организмов и изолированных органов, в качестве регуляторов радикальной полимеризации при синтезе виниловых гомо- и блок-сополимеров. Эти обстоятельства вызвали всплеск интереса к химии стерически затруднённых нитроксильных радикалов, однако способы получения этих соединений изучены недостаточно. Поэтому, разработка удобных методов синтеза пространственно-затруднённых нитроксильных радикалов представляется весьма актуальной задачей и будет способствовать развитию смежных областей, таких как биофизика, структурная биология и химия полимеров.

Степень разработанности: Реакции 1,3-дипольного циклоприсоединения являются мощным набором методов для построения различных гетероциклических систем. Возможность использования внутримолекулярной реакции 1,3-дипольного циклоприсоединения в алкенилнитрозах для получения стерически затруднённых нитроксильных радикалов, содержащих спироциклический фрагмент при альфа атоме углерода нитроксидной группы была продемонстрирована недавно на нескольких примерах. Возможности и ограничения этого метода на сегодняшний день изучены мало.

С другой стороны, реакции 1,3-дипольного циклоприсоединения азометиновых илидов с активированными алкенами широко используются для построения пирролидинового цикла. В то же время, известно лишь несколько примеров использования этой реакции для получения нитроксильных радикалов,

причём во всех известных случаях нитроксильные радикалы содержали метильную группу или атом водорода во 2-м положении гетероцикла.

Цели и задачи: исследование синтетического потенциала реакций 1,3-диполярного циклоприсоединения нитронов и азометиновых илидов в синтезе стерически затрудненных нитроксильных радикалов и разработка методов синтеза устойчивых к восстановлению пространственно затрудненных нитроксильных радикалов.

Научная новизна: Впервые изучена возможность построения спироциклических фрагментов при α -атоме углерода нитроксильного радикала через реакции альдонитронов с несопряжёнными диенами и последующую циклизацию образующегося после раскрытия изоксазолидинового цикла алкенилнитрона и показано, что такая последовательность может быть реализована для 1,4-пентадиена. Впервые был предложен и осуществлен подход к синтезу стерически затрудненных нитроксильных радикалов через 1,3-диполярное циклоприсоединение азометиновых илидов. Впервые предложен альтернативный способ введения этильного фрагмента через введение винильной или этинильной группы с последующим гидрированием кратных углерод-углеродных связей.

Практическая значимость: в ходе выполнения работы были предложены удобные масштабируемые методы синтеза 2,2,5,5-тетраэтил замещенных нитроксильных радикалов ряда пирролидина, отличающихся самой высокой на сегодняшний день устойчивостью к восстановлению; получены спироциклические радикалы имидазолинового ряда, которые показали уникальную способность регулировать радикальную полимеризацию метилметакрилата.

Апробация работы: Результаты исследования бы ли представлены на российских и международных конференциях, в том числе International Conference "Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles", November 12-16, 2012, Kharkov, Ukraine; VII International Conference on Nitroxide Radicals SPIN-2014, 14-20 September, 2014 Zelenogradsk, Kaliningrad region, Russia; Current Topics in Organic Chemistry – 2015. 21-27 March, Sheregesh, Russia; International Congress on Heterocyclic Chemistry "KOST-2015" – 2015. 18-23 October, Moscow; IV international school for young scientist "Magnetic resonance and magnetic phenomena in chemical and biological physic" – 2016. 4-8 September, Akademgorodok, Novosibirsk, Russia; Book of abstracts, Xth international workshop on EPR in biology and medicine. – 2016. 2-6 October, Krakow, Poland; The 8th conference on nitroxide radical SPIN-2017. – 2017. 10-14 September, Padova, Italy.

Публикации: По материалам работы опубликовано 2 статьи в журналах, рекомендованных ВАК и индексируемых базами данных Web of Science и Scopus; 17 тезисов докладов на конференциях.

Структура и объем работы: Работа изложена на 157 страницах машинописного текста, содержит 116 схем, 45 рисунков, 18 таблиц. Работа состоит из введения, обзора литературных данных, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, списка использованной литературы и приложения.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

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

Первая глава является обзором литературным данных о трехкомпонентной домино-реакции, проходящей через промежуточное образование азометиновых илидов, в синтезе 2,5-замещенных пирролидинов.

Вторая глава - изложение и обсуждение полученных результатов по использованию 1,3-диполярного циклоприсоединения нитронов в синтезе стерически затрудненных нитроксильных радикалов.

Третья глава - изложение и обсуждение полученных результатов по использованию 1,3-диполярного циклоприсоединения азометиновых илидов в синтезе стерически затрудненных нитроксильных радикалов.

Экспериментальная часть - В ней представлены данные по использованным материалам, оборудованию, методикам проведения экспериментов, синтеза соединений.

Выходы, данные ЯМР, масс-, и ИК-спектров, температуры плавления и данные элементного анализа вынесены в приложение.

Синтезы нитроксильных радикалов с объёмными спироциклическими фрагментами через 1,3-диполярное циклоприсоединение нитронов.

Ранее была предложена оригинальная идея синтеза стерически затрудненных нитроксильных радикалов основанная на внутримолекулярной реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения алкенил нитронов, с последующим раскрытием изоксазолидинового цикла и превращением образующегося аминспирта в соответствующий нитроксильный радикал (Схема 1).

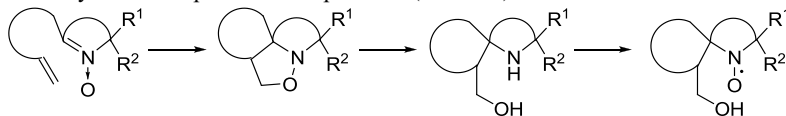


Схема 1

Такой подход позволяет создавать спироциклические заместители при α -атоме углерода нитроксильной группы, которые, как известно, придают нитроксильным радикалам большую устойчивость к восстановлению в сравнении, например, с их тетраметильными аналогами. Другой положительный эффект введения спироциклического фрагмента - существенное увеличение времени спиновой релаксации неспаренного электрона в виду более жесткой структуры ближайшего окружения нитроксильного фрагмента, что важно для измерения расстояний методами PELDOR.

Развивая это направление, мы попытались использовать этот подход в синтезе стерически затрудненных нитроксильных радикалов имидазолинового ряда, которые, как известно, представляют интерес в качестве регуляторов контролируемой радикальной полимеризации.

Синтез нитроксильных радикалов ряда имидазолина

Синтез нитроксильных радикалов **151a-c** и соответствующих алкоксиаминов **152a-c** проводили по схеме ниже (Схема 2).

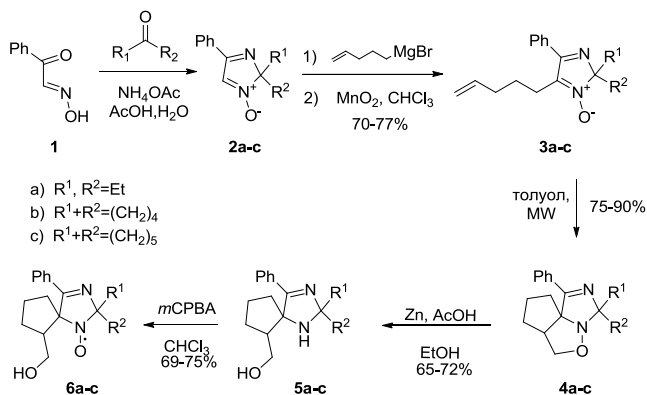


Схема 2

Синтез нитронов **2a-c** проводился по литературной методике конденсацией изонитрозоацетофенона с соответствующими кетонами в присутствии ацетата аммония.

Алкенилнитроны **3a-c** были получены взаимодействием нитронов **2a-c** с 4-пентенилмагнийбромидом. Образовавшиеся после гидролиза реакционной массы соответствующие гидросиламины без выделения сразу же окислялись диоксидом марганца в нитроны **3a-c**.

Нагревание нитронов **3a-c** в условиях СВЧ-излучения в толуоле при 170°C приводит к образованию циклоаддуктов **4a-c**. Было обнаружено, что выдерживание раствора чистого циклоаддукта **4a** в толуоле при 170°C в течение 20 минут приводит к частичному раскрытию изоксазолидинового цикла с образованием нитрона **3a**, о чем свидетельствует появление в спектре ЯМР ^1H характерных для нитрона **3a** сигналов. Таким образом, реакция 1,3-диполярного циклоприсоединения на таких объектах является обратимой, что указывает на орбитальный контроль внутримолекулярной реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения к 2*H*-имидазол-1-оксидам.

Последующее раскрытие изоксазолидинового цикла цинком в уксусной кислоте приводит к образованию соответствующих аминов **5a-c**.

Окисление аминов **5a-c** *мета*-хлорнадбензойной кислотой приводит к образованию нитроксильных радикалов **6a-c**.

Получение алкоксиаминов **7a-c** проводилось по аналогии с литературной методикой (Схема 3).

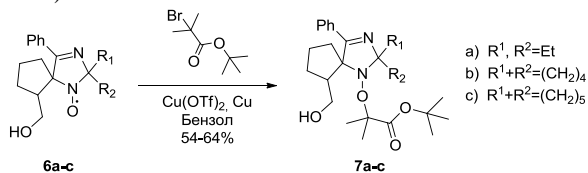


Схема 3

Последующее исследование свойств соединений **6a-c** и **7a-c**, проведённое Еделевой М.В., показало, что полученные радикалы обладают уникальной

способностью регулировать полимеризацию чистого метилметакрилата. Установлено, что вклад побочной реакции переноса атома водорода для изучаемых алкоксиаминов не превышает 3%, причём наилучшим является алкоксиамин **7a**. Для полимеризации метилметакрилата и для стирола удаётся достичь степеней конверсии 55 и 70% соответственно с сохранением индекса полидисперсности ниже 1.5 и молекулярной массой 30 и 60 кДа соответственно. Показано, что использование алкоксиамина **7a** позволяет проводить полимеризацию и стирола и метилметакрилата в контролируемом режиме и получать «живые» - способные к реинициации полимеризации - полимеры и блок-сополимеры различного строения на основе этих мономеров. Следует отметить, что соединение **7a** является первым эффективным регулятором полимеризации метакрилатов.

Для получения нитроксильного радикала с шестичленным спироциклическим фрагментом мы попытались вместо 5-бромпентена- его гомолог – 6-бромгексен-1. Однако, нам не удалось получить желаемый циклоаддукт **9**, нагревание нитрона **8** в условиях СВЧ-излучения в толуоле при 170°C не приводит к появлению сигналов в спектре ¹H ЯМР смеси которые могли бы быть отнесены циклоаддукту **9** (Схема 4).

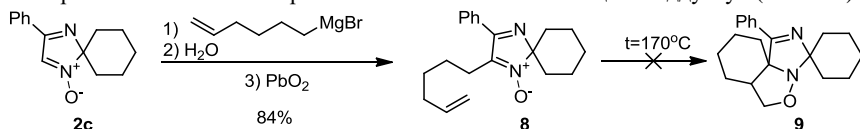


Схема 4

Построение спироциклических фрагментов с использованием реакций 1,3-диполярного присоединения несопряжённых диенов

Разработанные ранее методы синтеза нитроксильных радикалов из альдонитронов с использованием реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения подразумевают введение алкенильного фрагмента через присоединение реактива Гриньяра. Это накладывает определённые ограничения на структуру нитрона и алкенильного фрагмента, поэтому большинство получаемых радикалов не содержит полярных функциональных групп и отличается высокой липофильностью. Их труднее приспособить к использованию в биофизических исследованиях. Известно, что присоединение терминальных неактивированных алкенов к нитронам приводит к образованию почти исключительно 5-замещённых изоксазолидинов. Таким образом, взаимодействие альдонитронов с диенами может быть использовано в синтезе алкенилнитронов, которые, как было показано ранее, могут использоваться в синтезе спироциклических НР. Ранее было установлено, что спиро-циклогексановый фрагмент у альфа-атома углерода в большей степени стабилизирует нитроксильную группу, препятствуя её восстановлению, чем спиро-циклопентановый, поэтому гесадиен-1,5 представляется удобным реагентом для такого синтеза (Схема 5).

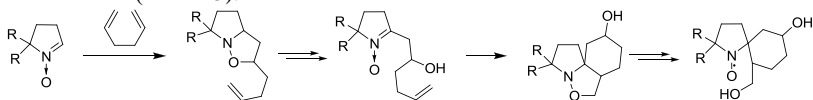


Схема 5

Кроме того, дополнительная гидроксигруппа в составе спироциклического фрагмента должна увеличивать гидрофильность, что важно для применений таких веществ в биофизических исследованиях.

Реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения производных 1-пирролин-1-оксида с гексадиеном-1,5

Выбор нитрона **15** обусловлен тем, что он способен взаимодействовать даже с неактивированными алкенами, причем, вследствие влияния объемных *tert*-бутоксильных групп, 1,3-диполярное циклоприсоединение протекает с высокой стереоселективностью.

Синтез исходного нитрона **15** из L-винной кислоты проводился по литературной методике с некоторыми модификациями. Для увеличения выхода было предложено использовать на второй стадии абсолютные растворители, а в качестве алкилирующего агента использовали жидкий изобутилен при пониженной температуре. Высокая концентрация изобутилена в растворе способствует уменьшению доли моно-*tert*-бутоксильного производного при получении эфира **12**. Для предотвращения гидролиза *tert*-бутоксильных групп, перед выделением реакционная масса нейтрализовалась избытком карбоната натрия, который присутствовал в течение всего процесса обработки. Использование хлористого мезила в триэтилаmine, по аналогии с литературной методикой получения 1,4-бутандиол диметилсульфоната, вместо хлористого тозила в пиридине, позволило сократить время реакции (Схема 6).

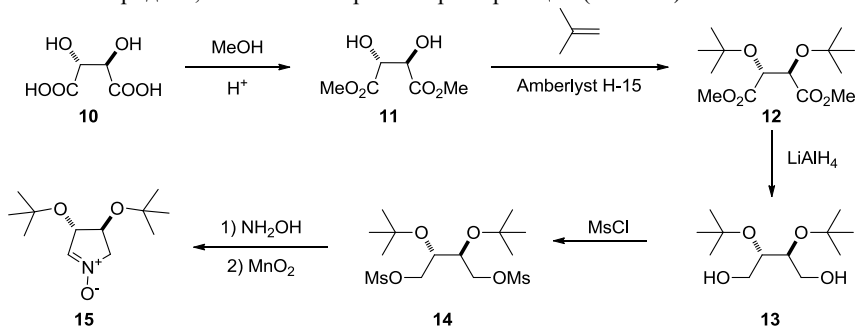
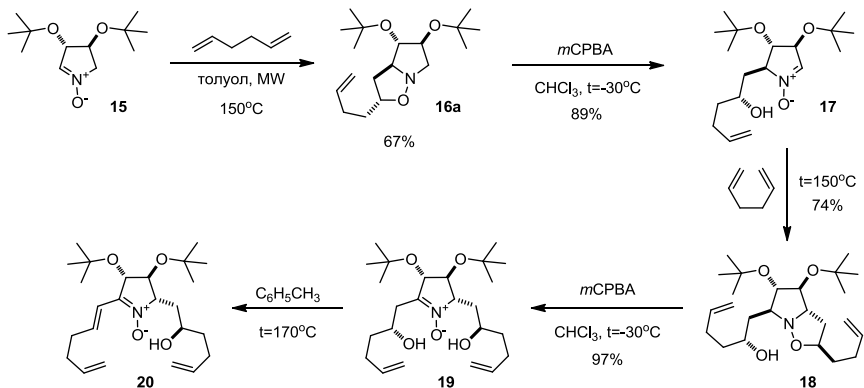


Схема 6



Взаимодействие нитрона **15** с гексадиеном-1,5 в условиях СВЧ-излучения в толуоле при 150°C в течение 25 минут привело к образованию трех изомерных циклоаддуктов в соотношении 6:3:2 по ЯМР ^1H смеси (Схема 7). Основным изомером **16a** был выделен хроматографически. Для точного установления конфигурации асимметрических центров изоксазолидина **16a** был проведен PCA (Рисунок 1).

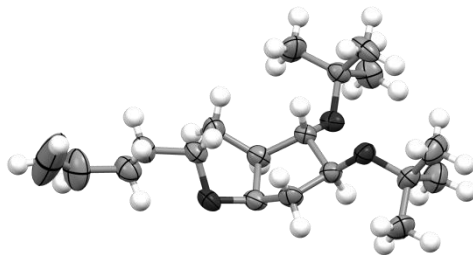


Рисунок 1

Необходимый для дальнейших превращений альдонитрон **17** был получен раскрытием изоксазолидинового цикла *meta*-хлорнадбензойной кислотой в сухом хлороформе при пониженной температуре. Стоит отметить, что окисление двойной связи при данных условиях реакции не происходит, а при использовании эквивалентного количества окислителя не происходит образования и гидроксамовой кислоты.

Взаимодействие альдонитрона **17** с гексадиеном-1,5 в условиях СВЧ-излучения в толуоле при 150°C в течение 25 минут приводит к образованию изоксазолидина **18**. Последующая обработка, которого *meta*-хлорнадбензойной кислотой приводит к образованию нитрона **19** с высоким выходом 97%.

Выдерживание нитрона **19** в условиях СВЧ-излучения в толуоле при 170°C в течение 30 мин приводит к образованию продукта элиминирования OH-группы при C-2' атоме углерода.

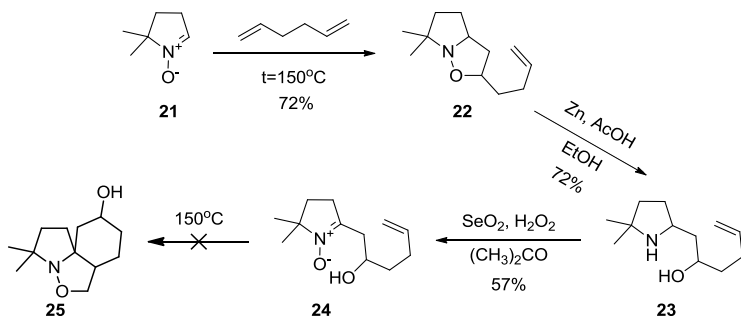


Схема 8

При нагревании кетонитрона **24**, полученного по схеме 8 из 5,5-диметилпирролин-*N*-оксида **21** и гексадиена-1,5, образования продукта циклоприсоединения **25** так же не наблюдалось.

Можно заметить, что в случае использования пентенилнитронов процесс внутримолекулярного циклоприсоединения проходит с высоким выходом, однако в случае гексенилнитронов образования циклоаддуктов не наблюдается.

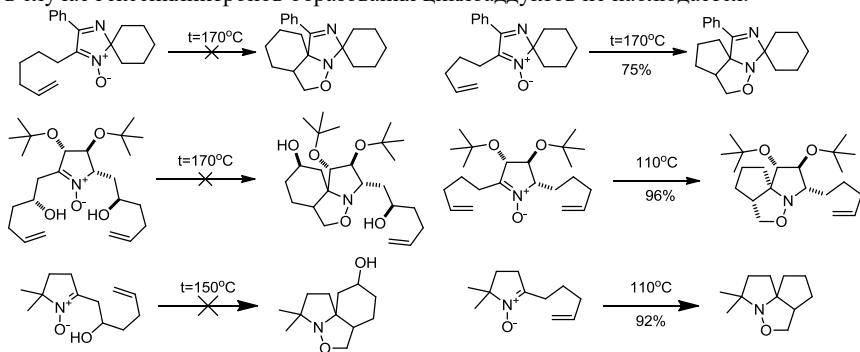


Схема 9

Квантово-химические расчеты реакции внутримолекулярного 1,3-дипольного циклоприсоединения алкенилнитронов

Как показано выше, α -(4-пентенил)нитроны и α -(4-гексенил)нитроны сильно различаются по способности к внутримолекулярной циклизации по типу 1,3-дипольного циклоприсоединения. Для объяснения этого различия были проведены квантово-химические расчёты. Для этого были выбраны превращения модельных алкенилнитронов **26** и **28**. Все расчеты проводились с использованием программного пакета «Природа 6» в рамках метода Кона–Шема с использованием функционала плотности обменной и корреляционной энергии PBE в базе 3z (PBE/3z).

Для этих реакций внутримолекулярного 1,3-дипольного циклоприсоединения нитронов **26** и **28** были найдены переходные состояния **26'** и **28'** (Рисунок 2). Для найденных переходных состояний была выполнена процедура IRC (следование по координате реакции), с дальнейшей оптимизацией стационарных состояний.

Для переходных состояний **26'** и **28'**, а также начальных и конечных состояний **26**, **28** и **27**, **29** были рассчитаны полные энергии, энергии нулевых колебаний и термодинамические поправки при температурах 298.15 К и 443.15 К (Таблица 1).

Таблица 1.

	E _{total} (Ккал/моль) Полная энергия	E ₀ (Ккал/моль) Энергия нулевых колебаний	Термодинамические поправки, Ккал/моль (температура)		ΔG, Ккал/моль (температура)	
			G (298.15)	G (443.15)	ΔG (298.15)	ΔG (443.15)
26	-351404.51	172.74	146.63	127.14	0	0
26'	-351386.50	173.05	149.27	131.54	20.65	22.41
27	-351141.18	175.39	152.23	135.09	-4.06	-1.71
28	-376045.56	189.95	161.82	140.72	0	0
28'	-376024.43	190.75	166.41	147.91	25.72	28.32
29	-376054.41	193.27	169.28	151.23	-1.38	1.67

Из полученных данных следует, что в рассматриваемом интервале температур образование **27** энергетически более выгодно, чем образование **29**, и в среднем разность энергий Гиббса составляет 3 ккал/моль. Энергия переходного состояния **28'** в рассматриваемом интервале температур также выше, чем энергия переходного состояния **26'**, и в среднем разность энергий Гиббса составляет 5 ккал/моль.

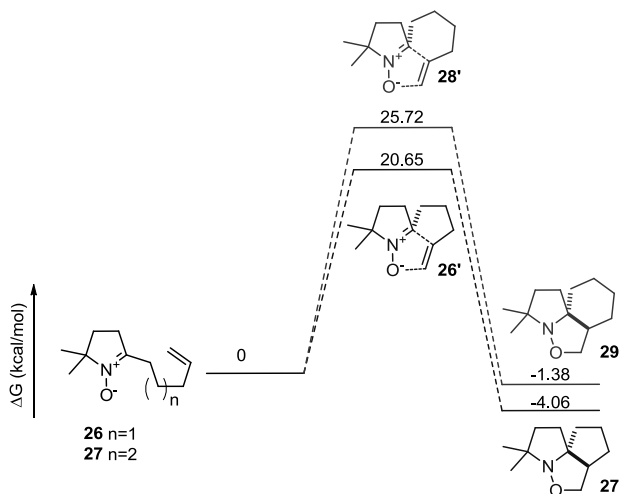


Рисунок 2

Однако полученные данные позволяют только качественно судить об энергетике протекания данных реакций в виду того, что расчетный метод (DFT PBE) не обладает термодинамической точностью.

Стоит отметить, что в литературе встречаются примеры внутримолекулярного циклоприсоединения гексенилпирролин-N-оксидов, однако они требуют весьма жестких условий таких как нагревание при 140°C несколько суток, в отличие от пентенилпирролин-N-оксидов для которых требуется нагревание при 110°C в течение нескольких часов. Очевидно что алкенилнитроны, содержащие гидроксильную группу в гексенильном фрагменте, будут сильно осмоляться в условиях реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения, однако можно ожидать что замена гексадиена-1,5 на пентадиен-1,4 улучшит ситуацию.

Реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения участием пентадиена-1,4

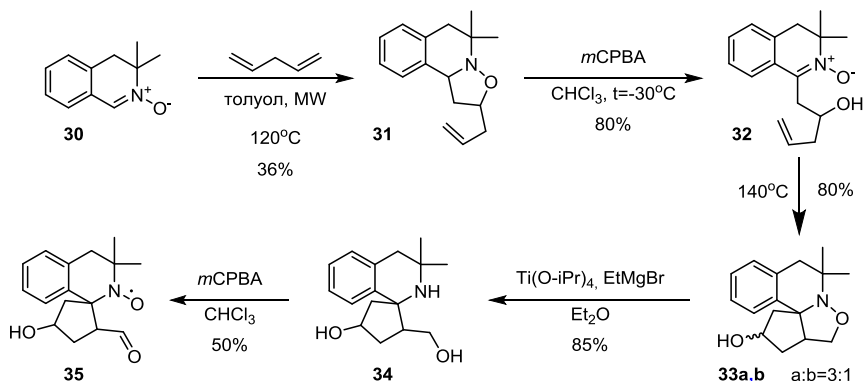
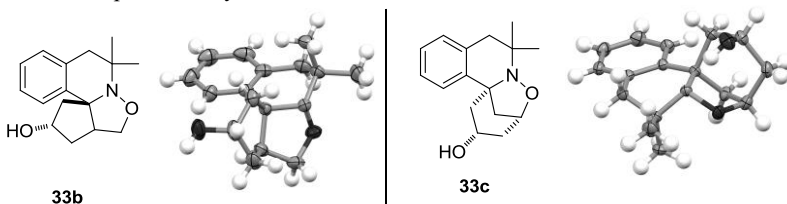


Схема 10

Взаимодействие нитрона **30** с пентадиеном-1,4 в условиях СВЧ-излучения в толуоле при 120°C в течение 20 минут привело к образованию изоксазолидина **31**. Последующее взаимодействие изоксазолидина **31** с *m*CPBA в хлороформе при -30°C приводит к образованию нитрона **32** с высоким препаративным выходом 80%.

Нагревание нитрона **32** в толуоле при 140°C в течение 20 минут приводит к образованию смеси двух продуктов **33a** и **33b**. Циклоаддукты были выделены хроматографически, препаративный выход составил 60% для **33a** и 20% для **33b**. Для точного установления относительной конфигурации асимметрических центров изоксазолидина **33b** был проведен PCA

Было так же замечено, что изоксазолидин **33a** со временем самопроизвольно изомеризуется в еще один из возможных изомерных изоксазолидинов **33c**, строение которого было установлено с помощью PCA.



Восстановительное раскрытие изоксазолинового цикла в циклоаддукте **33a** с помощью низковалентного титана привело к образованию аминокспирта **34**, последующее окисление которого *m*CPBA приводит к образованию нитроксильного радикала **35** о чем свидетельствует наличие сигнала в спектре ЭПР с триплетной константой 15.8 гаусс.

Дипольное циклоприсоединение азометиновых илидов

Существуют различные методы генерирования азометиновых илидов, в нашей работе мы получали их *in situ* из α -аминокислот или их производных и карбонильных соединений. Преимущество этих методов заключается в доступности исходных соединений и простоте процедуры циклоприсоединения.

Обобщенный предлагаемый подход синтеза стерически затрудненных нитроксильных радикалов в перспективе позволяет получать радикалы минимум в 2 стадии при использовании α,α -дизамещенных аминокислот (Схема 11).

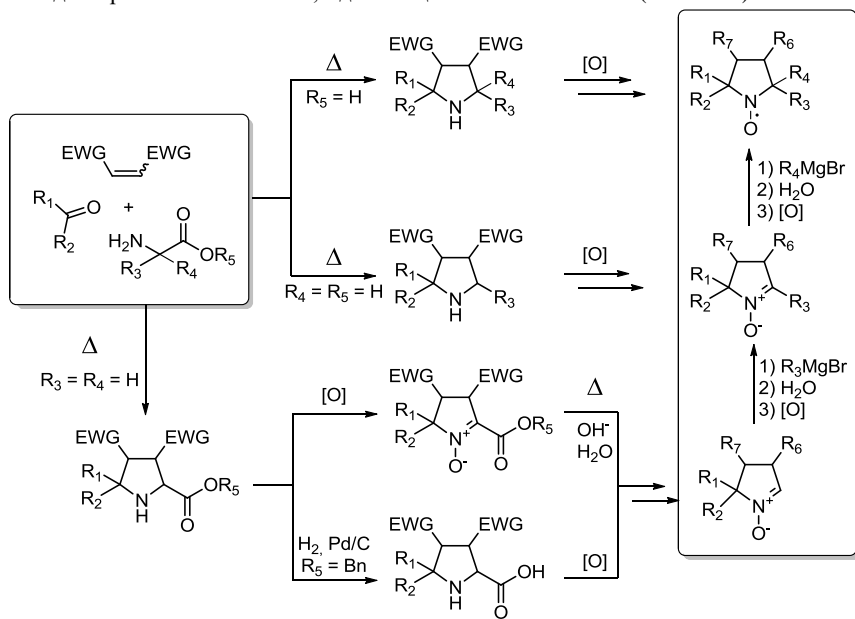


Схема 11

Синтезы с использованием дизамещенных α -аминокислот

Наиболее интересным вариантом представлялся подход в котором бы пирролидиновый цикл конструировался уже сразу с четырьмя заместителями в положениях 2 и 5 гетероцикла. Для это по литературной методике была получена аминокислота **36**. Однако длительное нагревание с обратным холодильником аминокислоты **36** в смеси ДМФА с толуолом в присутствии диметилфумарата и десяти эквивалентов диэтилкетона, не привело к образованию искомого

пирролидина **38**. Нагревание аминокислот **36** и **37** с циклогексаноном и диметилфумаратом так же не привело к образованию пирролидинов (Схема 12).

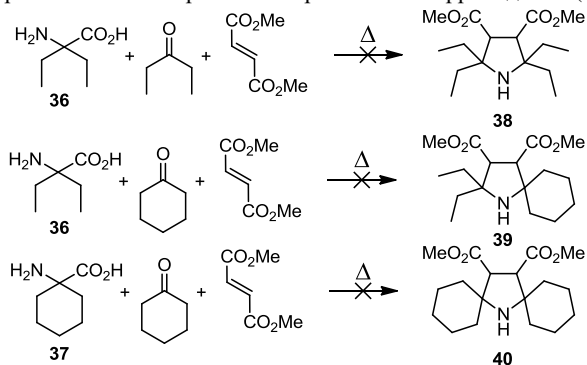


Схема 12

Однако, в то же время, известно, что 2-аминоизомасляная кислота вступает в такую реакцию с кетонами и фуллереном с образованием 2,2,5,5-тетразамещенного пирролидина.

По-видимому, существует ограничение на объем вводимых заместителей, и одновременное введение четырёх заместителей размером больше, чем метил, невозможно. Для проверки этого предположения в качестве карбонильного соединения в реакцию ввели циклопентанон, стерические требования циклопентанового кольца в котором даже меньше, чем для метильных групп в ацетоне.

Длительное нагревание с обратным холодильником аминокислоты **36** в смеси ДМФА с толуолом в присутствии диметилфумарата и десяти эквивалентов циклопентанона приводит к сильному осмолению реакционной смеси, однако из реакционной смеси удалось выделить и охарактеризовать пирролидины **41a** и **41b** с выходами менее 10 %. Образование амина **41b** можно объяснить конденсацией циклопентанона самим с собой в условиях протекания реакции.

Замена толуола на более легкокипящий бензол не привела к уменьшению степени осмоления реакционной смеси, но изменила состав продуктов. Из реакционной было выделено соединение **41c** с выходом 60%, строение которого доказано с помощью РСА.

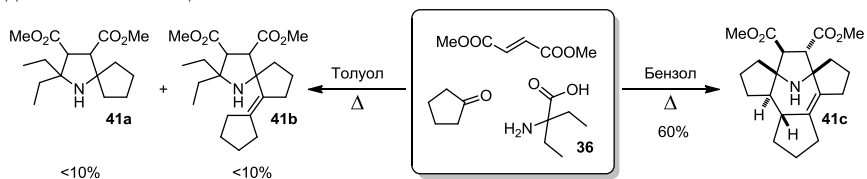
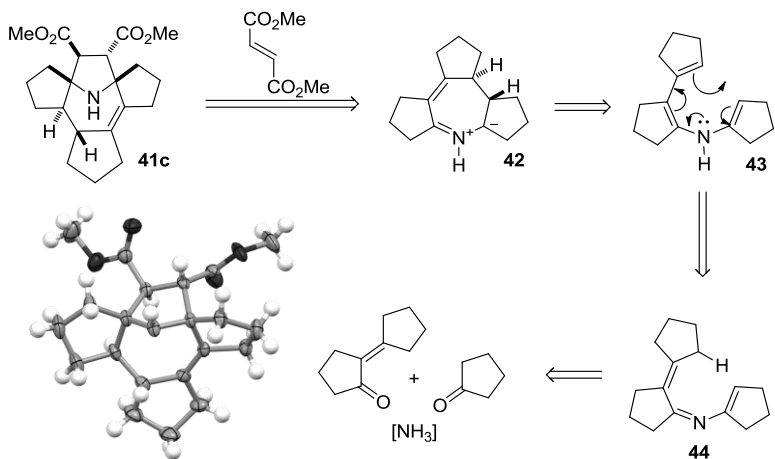


Схема 13

Возможный механизм образования соединения **41c** представлен ниже в виде ретросинтетической схемы.



Предположительно, образование азометинового илида **42** происходит из имина **44** через 1,5-прототропный сдвиг с последующей электроциклизацией енамина **43**. Образование имина **44** по всей видимости происходит из кетон в присутствии доноров аммиака. Представленная схема не подразумевает участия в реакции аминокислоты **36** иначе, как в качестве донора аммиака. Механизм образования аммиака из аминокислоты неясен и, возможно, включает элиминирование.

Действительно, нагревание смеси циклопентанона, диметилфумарата, карбоната аммония в бензоле приводит к образованию амина **41c** (Схема 14), который был выделен из реакционной массы с выходом 15%.

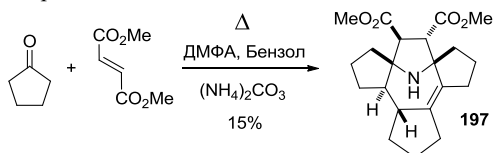


Схема 14

Окисление амина **41c** мета-хлорнадбензойной кислотой приводит к образованию нитроксильного радикала **45** в выходе 48% строение которого было доказано рентгеноструктурным анализом (Схема 15).

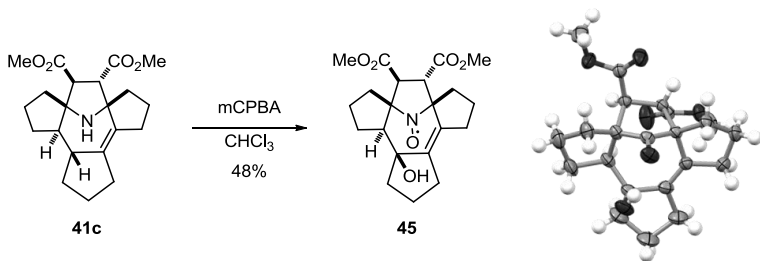


Схема 15

Получение производных 1-пирролин-1-оксида

Рассмотренные ниже реакции относятся к синтезу пирролидинов, содержащих менее 4 заместителей в положениях 2 и 5. Для получения нитрокислых радикалов из них требуется дополнительное введение заместителей, которое может быть выполнено посредством превращения пирролидинов в нитроны с последующим взаимодействием с металлоорганическими соединениями.

Синтезы с использованием эфиров глицина

Для получения альдо- и кетонитронов была предложена схема 16 с использованием эфиров фумаровой кислоты, кетонов и бензилового эфира глицина.

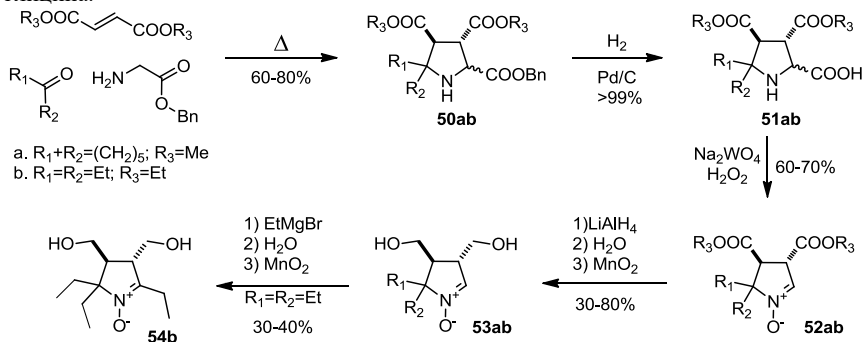


Схема 16

Выбор именно бензилового эфира обусловлен возможностью селективного расщепления одной из трех сложноэфирных групп в производных пролина **50a,b** с образованием свободных аминокислот **51a,b**. Дальнейшее окисление которых по amino группе приводит к декарбокислению с образованием альдонитронов **52a,b**.

Последовательное восстановление сложноэфирных групп алюмогидридом и окисление гидросиламинов обратно в нитроны приводит к альдонитронам **53a,b** с гидроксиметильными группами в 3 и 4 положении гетероцикла.

На примере альдонитрона **53b** был получен кетонитрон **54b** с тремя этильными группами во 2 и 5 положениях гетероцикла посредством взаимодействия с этилмагнийбромидом.

Гораздо более высоких выходов кетонитронов удалось добиться в случае использования монозамещенных α -аминокислот, о чем будет рассказано далее.

Синтезы с использованием монозамещенных α -аминокислот

Использование монозамещенных аминокислот позволяет не только уменьшить количество стадий и увеличить суммарный выход целевых кетонитронов, но и, как оказалось, позволяет вводить довольно объемные заместители, такие как изопропил, чего в случае использования эфиров глицина не наблюдалось.

Кетонитроны **54a-c** с объемными заместителями в положениях 2 и 5 гетероцикла были синтезированы по схеме ниже (Схема 17).

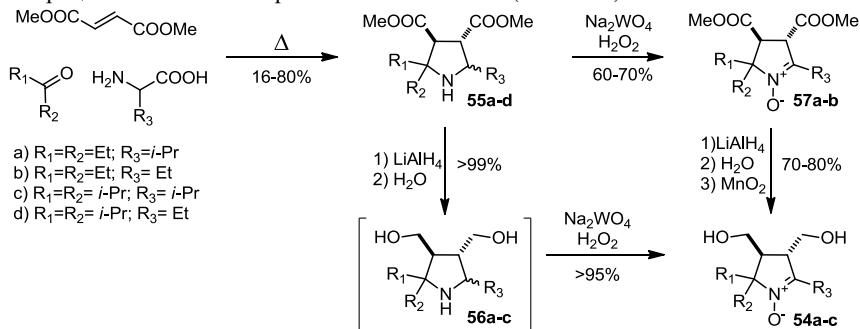


Схема 17

На первой стадии выполнялась трехкомпонентная домино реакция с участием соответствующих аминокислот, α -аминомасляной кислоты и рацемического валина, кетонов и диметилфумарата. Во всех случаях реакции проводили в одинаковых условиях, а именно, кипячением с насадкой Дина-Старка в смеси ДМФА - толуол с использованием 10 эквивалентов соответствующего кетона, и в каждом случае образовывалась изомеров в соотношениях близких к 1:1.

Восстановление смеси изомерных пирролидинов **55a-c** алюмогидридом лития, с последующим окислением перекисью водорода в присутствии вольфрамата натрия приводит к образованию нитронов исключительно в виде диастереомеров **54a-c**, что так же подтверждает то, что изомерные амины **55a-c** различаются только относительной конфигурацией асимметрического центра в 5 положении гетероцикла, который в ходе окисления исчезает, меняя свою гибридизацию с sp^3 на sp^2 .

Богатые синтетические возможности предоставляют нитроны со сложноэфирными группами в 3 и 4 положениях, образующиеся при непосредственном окислении смеси изомерных пирролидинов **55a,b** без предварительного восстановления сложноэфирных групп. Как можно заметить, эти соединения являются аналогами β -кетозэфиров, и следовательно, можно ожидать от них аналогичных свойств и превращений, а именно, способности вступать в реакции алкилирования и descarбоксилирования.

Склонность дикислоты **58** к декарбоксилированию уже при комнатной температуре делает невозможным выделение ее в свободном виде для характеристики. Поэтому, дикислоту подвергали декарбоксилированию путем нагревания раствора в этилацетате сразу после экстракции. В результате был получен нитрон **59** (Схема 18).

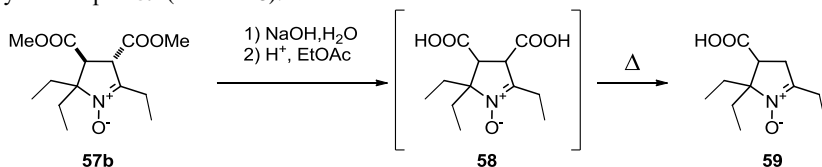


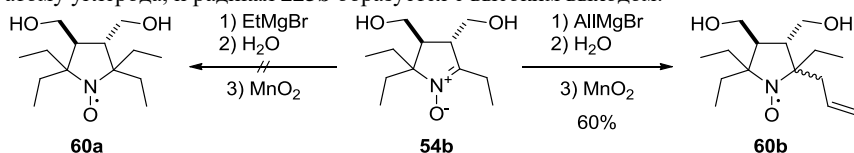
Схема 18

Таким образом, используя реакцию эфиров глицина и монозамещённых α -аминокислот, нам удалось получить серию 2,2,5-тризамещённых 1-пирролин-1-оксидов. В следующем разделе будет показано, как эти соединения могут быть превращены в нитрокислые радикалы.

Взаимодействие нитронов с металлорганическими соединениями

Известным методом синтеза нитрокислых радикалов является последовательное введение заместителей посредством взаимодействия нитронов с реактивами Гриньяра. Такой подход не всегда дает удовлетворительные выходы стерически затрудненных нитрокислых радикалов. Взаимодействие нитрона **54b** с этилмагнийбромидом не приводит к образованию нитрокислого радикала **60a**.

В отличие от этого аллилмагнийхлорид легко присоединяется по нитронному атому углерода, и радикал **225b** образуется с высоким выходом.



Нам не удалось найти в литературе убедительных объяснений наблюдаемым различиям. Можно предполагать, что процесс присоединения реактивов Гриньяра к нитронам может зависеть как от жесткости реактива Гриньяра, если рассматривать в приближении теории ЖМКО, так и от способности металлирования им нитрона по метиленовому или метиновому фрагменту при нитронной группе, которое может блокировать или существенно замедлить присоединение реактивов Гриньяра. Очевидно, что жесткости реактивов Гриньяра и способности к металлированию зависят от основности магнийорганических соединений или кислотности сопряженных им углеводов.

В таблице 2 приведены значения кислотности углеводов по MSAD. Как можно видеть, кислотность пропилена на 6 порядков больше, нежели кислотность этана, и близка по к кислотности этилена и толуола (Таблица 2). Т.е., если высказанное выше предположение верно, следует ожидать сравнимых выходов нитрокислых радикалов в реакции, например, с винилмагнийхлоридом, как и в случае использования аллилмагнийхлорида.

Таблица 2

	Углеводороды	pKa
1	Me ₂ CH–H	44
2	Et–H	42
3	Me–H	40
4	Ph–H	37
5	CH ₂ =CH–H	36.5
6	CH ₂ =CHCH ₂ –H	35.5
7	Bn–H	35
8	HC≡C–H	25

Для ацетилена разница в кислотности с этаном уже достигает более 16 порядков, однако взаимодействие нитрона **54b** с этинилмагний бромидом приводит к образованию нерастворимого осадка соответствующего алкоголята магния, на чем процесс и останавливается.

Введение этинильной группы становится возможным, если защитить гидроксигруппы. Для этого нитрон **54b** обрабатывали диметоксипропаном в присутствии тозилата пиридиния. Полученный нитрон **61b** охотно реагирует с металлоорганическими соединениями и после обработки реакционной массы, окисления и снятия защитных групп были получены нитроксильные радикалы **60a-d**.

Нитроны **54a,c**, содержащие в своем составе изопропильные фрагменты, так же обрабатывали диметоксипропаном в присутствии тозилата пиридиния. Полученные соединения **61a,c** вводили в реакцию с этинилмагний бромидом. Взаимодействие нитрона **61a** с этинилмагний бромидом с последующим разложением реакционной массы водой, окислением и снятием защитных групп привело к получению нитроксильного радикала **62** с выходом 51%, в то время как нитрон **61c** с этинилмагний бромидом не реагирует и был количественно выделен из реакционной массы. (Схема 19)

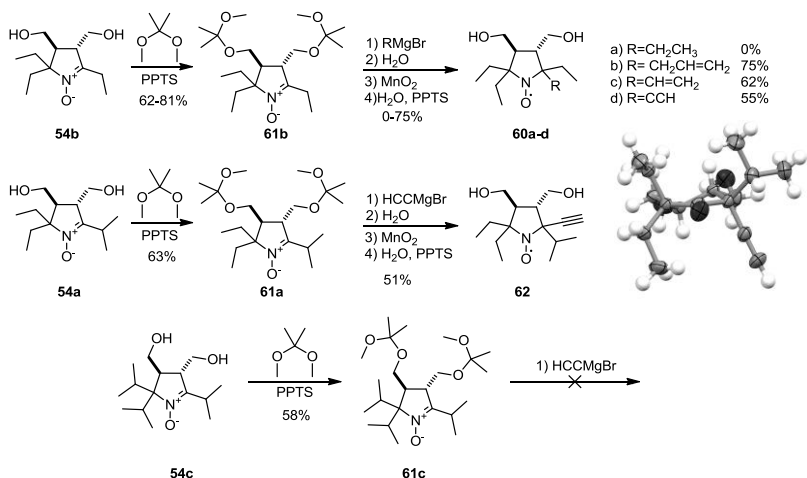


Схема 19

Требуемый тетраэтильный нитроксильный радикал **60a** был получен гидрированием винильной и этинильной группы в нитроксильных радикалах **60c,d**, с последующим окислением гидроксиламина (Схема 20).

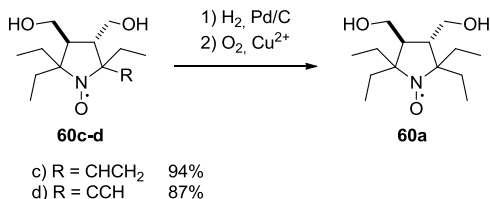


Схема 20

Еще одним преимуществом использования этилнлмагнийбромида оказалось возможность его использования на фоне карбоксильной группы. Так при взаимодействии нитрона **59** с 4 - кратным избытком этилнлмагний бромида, после гашения реакционной массы водой и последующего окисления был получен нитроксильный радикал **63** с выходом 62%. Гидрирование этинильной группы радикала **63** с последующим окислением образующегося гидроксиламина, приводит к получению уже известного тетраэтилзамещенного аналога 3-карбоксихпроксила **64** (Схема 21), для которого была показана исключительная устойчивость в живых системах превосходя по устойчивости даже тритильные радикалы. Суммарный выход радикала **64** по опубликованной в литературе методике не превышает 5 % за 6 стадий исходя из 1,2,2,5,5-пентаметилпиперидин-4-она и тетрагидро-4*H*-тиапиран-4-она (оба являются дорогими реактивами), в то время как разработанный нами метод позволяет его получать за 6 стадий из доступных исходных соединений с выходом не менее 16 %.

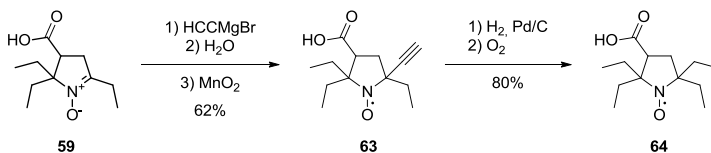


Схема 21

Свойства полученных нитроксильных радикалов

Для полученных нитроксильных радикалов были измерены константы скорости восстановления аскорбатом (Таблица 3).

Таблица 3

		Константа скорости восстановления М·сек ⁻¹	ЭПР (Гаусс)
60a	R=Этил	0.33×10^{-3}	(Вода) $A_N = 15.27; 2 \times A_H = 2.25$
60b	R=Аллил	0.75×10^{-3}	(Вода) $A_N = 14.8; 2 \times A_H = 2.4$
60c	R=Винил	1.8×10^{-3}	(Вода) $A_N = 15.32; A_H = 2.57$
60d	R=Этинил	432×10^{-3}	(Вода) $A_N = 14.88; A_H = 2.14$

Следует отметить, что полученные величины констант скорости восстановления радикалов **60a** и **60b** существенно ниже, чем для ранее описанного радикала **64** ($0.001 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ по одним источникам или $0.002 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ по другим). Таким образом, полученные нами радикалы **60a** и **60b** на сегодняшний день являются самыми устойчивыми к восстановлению.

В спектрах ЭПР полученных нитроксильных радикалов **60a-d** наблюдаются дополнительные константы расщепления на ядрах атомов водорода (Таблица 3). Ранее подобную особенность наблюдали для нитроксильных радикалов имидазолидинового ряда: было показано, что в каждой паре геминальных этильных групп на одном из метиленовых протонов возникает повышенная спиновая плотность, что приводит к появлению дублетного расщепления в спектре ЭПР.

Для объяснения причин возникновения повышенной спиновой плотности на атомах водорода этильных групп был выполнен квантово-химический расчет в программном пакете «Gaussian 9» в рамках метода Кона–Шема с использованием функционала плотности обменной и корреляционной энергии B3LYP в базе 6-31+G(d,p).

Наиболее удобным и наглядным способом интерпретации волновой функции является метод анализа натуральных орбиталей связей (NBO), в котором происходит разложение глобальных молекулярных Хартри–Фоковских или Кон–Шемовских волновых функций на волновые функции локализованных σ - и π -связей которые на наш взгляд являются более привычными и понятными для химиков органиков.

Анализ натуральных орбиталей показал ошутимое перекрывание орбитали на атоме азота на которой находится неспаренный электрон и разрыхляющих орбиталей связей СН этильных фрагментов (Рисунок 3).

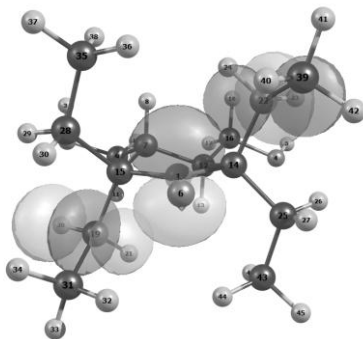


Рисунок 3

Такое перекрывание и соответственно перенос электронной плотности вполне может являться объяснением повышенной спиновой плотности на атоме водорода этильной группы и ее зависимость от геометрии молекулы.

Выводы

1. На ряде примеров продемонстрирована возможность селективного окислительного раскрытия изоксазолидинового цикла *мета*-хлорнадбензойной кислотой с сохранением терминального этиленового фрагмента. Показано, что это превращение позволяет повысить выход соответствующих спироциклических нитроксильных радикалов из алкенилнитронов и упростить синтез.

2. Изучена возможность построения спироциклического фрагмента при α -атоме углерода нитроксильной группы через реакцию 1,3-диполярного циклоприсоединения альдонитронов с несопряжёнными диенами с последующим раскрытием изоксазолинового цикла в алкенилнитрон и циклизацию по типу внутримолекулярного 1,3-диполярного циклоприсоединения. Показано, что эта реакционная последовательность может быть успешно реализована для 1,4-пентадиена, но невозможна для 1,5-гексадиена.

3. Установлено, что аллилмагниихлорид, винилмагниихлорид и этилмагниибромид способны присоединяться к 2,5,5-триалкил-1-пирролин-1-оксидам, что позволяет получать соответствующие нитроксильные радикалы, а этилмагниибромид не склонен присоединяться к таким нитронам. Предложен способ введения этильной группы через присоединение винил- или этилмагниибромида с последующим гидрированием кратных углерод-углеродных связей.

4. Предложена эффективная синтетическая последовательность, включающая трёхкомпонентный домино-процесс с участием производных α -аминокислот, кетонов и активированных олефинов с последующим превращением в нитрон и присоединением металлорганических соединений, позволяющая с хорошими выходами получать пространственно-затруднённые нитроксильные радикалы пирролидинового ряда.

Основное содержание диссертации изложено в следующих публикациях:

1. Edeleva M.V., Parkhomenko D.A. Morozov D.A., **Dobrynin S.A.**, Trofimov D.G., Kanagatov B., Kirilyuk I.A., Bagryanskaya E.G. // J. Polym. Sci. A Polym. Chem. – 2014. – V. 52. – P. 929 - 943.
2. **Dobrynin S.A.**, Glazachev Y. I., Gatilov Y. V., Chernyak E. I., Salkikov G.E., Kirilyuk I. A // J. Org. Chem. – 2018. – V. 83. – P. 5392 - 5397

Результаты диссертации доложены на международных и отечественных конференциях:

1. Dobrynin S.A., Morozov D.A., Kirilyuk I.A. 1,3-Dipolar cycloaddition reaction in nitroxide synthesis: preparation of nitroxides with a spiro-cyclopentane moiety at α -C from dienes and aldonitrones // VII International Conference on Nitroxide Radicals SPIN-2014, 14-20 September, 2014 Zelenogradsk, Kaliningrad region, Russia, P 68
2. Dobrynin S.A., Morozov D.A., Kirilyuk I.A. 1,3-Dipolar Cycloaddition Reaction of Azomethine Ylides in 1-Pyrroline 1-oxides Synthesis // Book of abstract, International Congress on Heterocyclic Chemistry "KOST-2015" – 2015. 18-23 October, Moscow, Russia, P 201.
3. Dobrynin S.A., Kirilyuk I.A. Advanced synthesis of sterically shielded pyrrolidine nitroxides via 1,3-dipolar cycloaddition of azomethine ylides // Book of abstracts, IV international school for young scientist "Magnetic resonance and magnetic phenomena in chemical and biological physic" – 2016. 4-8 September, Akademgorodok, Novosibirsk, Russia, P 51.
4. Dobrynin S.A., Gatilov Yu.V., Glazachev Yu.I., Kirilyuk I.A. New simple route to sterically shielded pyrrolidine nitroxides via three component domino reaction // Book of abstracts, The 8th conference on nitroxide radical SPIN-2017. – 2017. 10-14 September, Padova, Italy, P 40

Формат бумаги 60x84 1/16. Объем 1 печ. л.

Тираж 100 экз.

Отпечатано на ротапринте Новосибирского института
Органической химии им. Н.Н.Ворозцова СО РАН
630090, Новосибирск, пр. Акад. Лаврентьева, 9