

На правах рукописи



Таратайко Андрей Игоревич

**СИНТЕЗ АЛЬДОНИТРОНОВ И НИТРОКСИЛЬНЫХ
РАДИКАЛОВ С ФЛУОРЕСЦЕНТНЫМИ ЗАМЕСТИТЕЛЯМИ В
СОСТАВЕ МОЛЕКУЛЫ**

02.00.03. – органическая химия

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Новосибирск – 2016

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: **Резников Владимир Анатольевич**
доктор химических наук, профессор,
декан факультета естественных наук,
Новосибирский государственный университет

Официальные оппоненты: **Мороз Александр Анисеевич**
доктор химических наук, профессор,
декан химического факультета,
ФГБОУ ВО Кемеровский государственный
университет, г. Кемерово

Барабанов Игорь Иванович
кандидат химических наук,
научный сотрудник Лаборатории механизмов
реакций, ФГБУН Институт химической
кинетики и горения им. В.В. Воеводского СО
РАН, г. Новосибирск

Ведущая организация ФГБОУ ВО Омский государственный
университет им. Ф.М. Достоевского

Защита состоится «7» октября 2016 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. Акад. Лаврентьева, 9.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке 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 2016 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор химических наук, профессор  Шул'ц Эльвира Эдуардовна

Актуальность темы.

Физические методы анализа начали активно использоваться в биофизике и в биомедицине в 80-х годах XX века. Одними из основных объектов исследования в этой области являются изучение окислительно-восстановительных процессов в живых организмах и реакции с участием радикальных интермедиатов. Для успешного развития данной области науки требовалось и требуется создание новых соединений, отвечающих ряду требований, таких как высокая чувствительность, доступность, а также специфических особенностей строения, диктуемых конкретной задачей. Очень часто в качестве подобных инструментов используются альдонитроны и нитроксильные радикалы. Суть применения альдонитронов заключается в превращении нитронной группы в нитроксильную группу в результате их взаимодействия с активными радикалами (метод спиновых ловушек). Нитроксильные радикалы, напротив, способны превращаются в диамагнитные соединения в результате биовосстановления или реакции рекомбинации с активными радикалами. Оба этих превращения приводят к изменению спектра ЭПР: увеличению интенсивности (появлению) в случае использования нитронов и, наоборот, уменьшению интенсивности в случае применения нитроксильных радикалов. Таким образом, по данному изменению можно определять концентрацию восстановителя или радикала, с которым произошла реакция, а в случае спиновых ловушек, зачастую, и природу активного радикала. Однако спектроскопия ЭПР имеет недостаточную чувствительность для работы с биологическими объектами $\sim 10^{-7}$ М. Кроме того требуется наличие довольно сложной и дорогостоящей техники. Одним из способов улучшения методов мониторинга радикальных процессов, протекающих в живых системах, является использование соединений – нитроксильных радикалов или спиновых ловушек (нитронов), содержащих в своей структуре флуоресцентный фрагмент. Возможность применение таких соединений основана на явлении внутримолекулярного тушения флуоресценции нитроксильным фрагментом. При использовании альдонитрона, содержащего флуоресцентный заместитель, в качестве спиновой ловушки, данное соединение будет превращаться в нитроксильный радикал, что будет сопровождаться падением интенсивности флуоресценции и увеличением интенсивности сигнала в спектре ЭПР. При использовании профлуоресцентного радикала – молекулы, в состав которой входит флуорофорный фрагмент и нитроксильная группа, в качестве сенсора на восстановители или активные радикалы будет наблюдаться обратная ситуация: данное соединение будет превращаться в диамагнитный аналог, что будет сопровождаться ростом квантового выхода флуоресценции и уменьшением интенсивности сигнала в спектре ЭПР. Таким образом, с помощью метода флуориметрии можно также определять концентрацию активного радикала или восстановителя. По сравнению с ЭПР спектроскопией флуориметрия обладает значительно более высокой чувствительность (до 10^{-12} М) и для проведения эксперимента требуется более простое и доступное оборудование.

Таким образом, создание новых сенсоров на основе профлуоресцентных радикалов и нитронов, обладающих флуоресценцией, для биофизических исследований является актуальной задачей.

Цель работы.

Разработка методов синтеза спиновых ловушек на основе 3,4-дигидро-2H-пиррол 1-оксида, содержащих флуоресцентный заместитель, а также профлуоресцентных нитроксильных радикалов ряда пирролидина и имидазолидина.

Научная новизна и практическая значимость.

В ходе работы изучен ряд возможных подходов к синтезу флуоресцентных альдонитронов ряда 3,4-дигидро-2*H*-пиррол 1-оксида. Показана возможность введения флуорофорного заместителя путем модификации входящей в состав молекулы 2-этоксикарбонил-2-метилпирролин 1-оксида сложноэфирной группы (EMPO). В качестве альтернативного метода синтеза флуоресцентных альдонитронов был успешно применен подход, основанный на взаимодействии гетероциклических нитронов с металлоорганическими соединениями, содержащими в своем составе флуоресцентный фрагмент. Ряд новых флуоресцентных альдонитронов был синтезирован с использованием последовательности реакций конденсации кетонитронов с флуоресцентными альдегидами и взаимодействия с металлоорганическими реагентами.

Для получения профлуоресцентных радикалов ряда пирролидина было реализовано два синтетических подхода, первый из которых заключается во взаимодействии флуоресцентных нитронов с металлоорганическими соединениями с последующей функционализацией синтезированных радикалов. Второй подход основан на введении в состав молекулы нитрона флуорофора кислотно-катализируемой реакцией нитронов с донорными ароматическими субстратами по типу реакции Фриделя-Крафтса.

Взаимодействием парамагнитных имидазолиниевых солей с салициловым альдегидом или с 2-гидроксиафтаальдегидом-1 синтезирован ряд радикалов производных имидазолидина, содержащих фотохромный спиропирановый заместитель и изучены некоторые их физико-химические свойства.

Показано, что при образовании хелатных комплексов профлуоресцентного радикала с ионами переходных металлов не происходит значимых изменений в квантовом выходе флуоресценции в отличие от того, как это отмечалось ранее в литературе.

Апробация работы.

Основные результаты обсуждены на Объединенном семинаре НИОХ СО РАН; отдельные части работы были представлены на российских и международных конференциях VII International Conference on Nitroxide Radicals (SPIN-2014), Zelenogradsk, Kaliningrad region, Russia, 14–20 September, 2014, Всероссийская молодежная научная конференция «Актуальные проблемы органической химии» 9–14 июля 2012, Новосибирск, XIX Молодежной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов», 9–13 апреля 2012, Москва.

Публикации. Основной материал диссертации опубликован в 2 статьях и тезисах 3 докладов.

Структура и объем диссертации.

Работа изложена на 125 страницах машинописного текста, содержит 78 схем, 11 рисунков и 2 таблицы. Диссертационная работа состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, списка цитируемой литературы (114 источников) и списка используемых сокращений.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

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

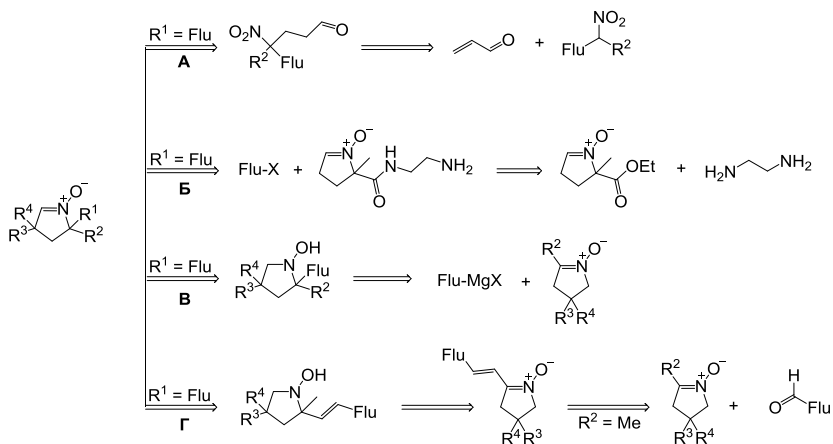
Первая глава является обзором литературным данных о методах синтеза профлуоресцентных нитроксильных радикалов.

Вторая глава - обсуждение полученных результатов синтеза альдонитронов ряда 3,4-дигидро-2*H*-пиррол-1-оксида, а также нитроксильных радикалов ряда пирролидина и имидазолидина, содержащих флуоресцентный заместитель.

Третья глава - экспериментальная часть. В ней представлены данные по использованным материалам, оборудованию, методикам проведения экспериментов, синтеза соединений и данные ЯМР, масс-, и ИК-спектров, РСА, температуры плавления и данные элементного анализа.

СИНТЕЗ НИТРОНОВ РЯДА ПИРРОЛИНА СОДЕРЖАЩИХ ФЛУОРЕСЦЕНТНЫЙ ЗАМЕСТИТЕЛЬ

Альдонитроны, производные пирролин-1-оксида являются наиболее часто используемыми спиновыми ловушками. Их преимущество заключается в том, что образующийся спиновый аддукт гораздо более стабилен по сравнению другими аналогами (ациклические и циклические шестичленные нитроны и др.), а также имеет более простой и легко интерпретируемый спектр ЭПР. Анализируя литературные данные, можно предложить несколько подходов к синтезу альдонитронов, производных пирролин-1-оксида, имеющих в своем составе необходимый флуоресцентный фрагмент. В настоящей работе было изучено четыре из них. Суть подхода **А** состоит в восстановлении и последующей циклизации 1,4-нитроальдегидов (или их защищенных по альдегидной группе производных), уже имеющих флуоресцентную метку в составе молекулы. Второй Подход **Б** к синтезу целевых альдонитронов заключается в модификации этоксикарбонильной группы известной спиновой ловушки – 2-этоксикарбонил-2-метил-3,4-дигидро-2*H*-пиррол-1-оксида (EMPO). Для реализации подходов **В** и **Г** применяется модификация кетонитронов.

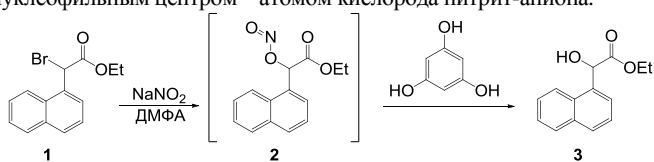


Flu - флуоресцентный заместитель

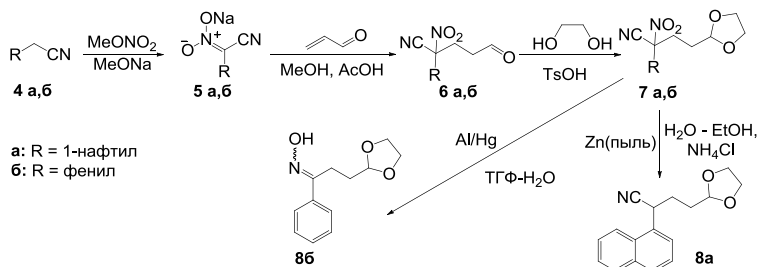
Подход **В** предполагает взаимодействие кетонитрона с реактивом Гриньяра, содержащим флуоресцентный фрагмент, с последующим окислением получаемого гидроксилamina в новый альдонитрон. При реализации подхода **Г**, флуоресцентная метка вводится реакцией конденсации аниона, генерируемого из метилзамещенного кетонитрона, и альдегида, содержащего флуоресцентную метку. Дальнейшее взаимодействие продукта конденсации с металлоорганическим соединением и окисление получаемого при этом гидроксилamina должно приводить к целевому альдонитрону.

Таким образом, флуоресцентный фрагмент может быть введен на разных стадиях сборки пирролинового цикла.

Для реализации подхода **1** изучено взаимодействие этилового эфира α -бром-(1-нафтил)уксусной кислоты **1** с NaNO_2 в ДМФА в присутствии флороглоцина. Обнаружено что реакция не приводит к образованию ожидаемого продукта – нитросоединения, хотя известно, что этиловый эфир α -бромфенилуksусной кислоты взаимодействует с нитритом натрия именно с образованием α -нитропроизводного в качестве основного продукта. Вместо этого основным продуктом реакции оказался этиловый эфир α -гидрокси-(1-нафтил)уксусной кислоты **3**, что связано, вероятно, с большими пространственными затруднениями α -нафтильной группы по сравнению с фенильной, затрудняющими реализацию переходного состояния по механизму $\text{S}_{\text{N}}2$, в связи с чем, переходное состояние становится более полярным, либо вообще механизм становится мономолекулярным. В результате, реакция происходит в условиях зарядового контроля, и нуклеофильная атака происходит преимущественно более жестким нуклеофильным центром – атомом кислорода нитрит-аниона.

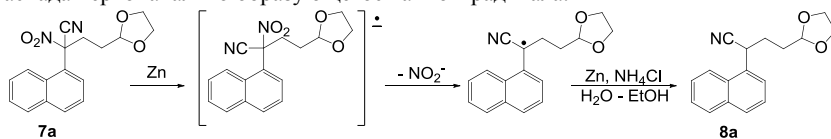


Альтернативным вариантом дизайна ациклического предшественника альдонитрона, содержащего в составе молекулы гидрофильную группу и флуоресцентный фрагмент **6** мог быть реализован с использованием взаимодействия соли *аци*-нитропроизводного **5a** с акролеином. Показано, что эта реакция происходит в присутствии избытка AcOH при нагревании, однако полной конверсии исходного соединения **5a** при этом добиться не удается. Такой результат связан, очевидно, с хорошо известной обратимостью реакции присоединения по Михаэлю и с исключительной устойчивостью аниона в составе соли **5**. Увеличение времени реакции с 24 часов до 48 часов только снижает выход целевого продукта. В отсутствие уксусной кислоты соединение **6a** не образуется. Этот факт может быть объяснено тем, что соединение **5a** в чистом виде является сильным основанием и вызывает полимеризацию акролеина.

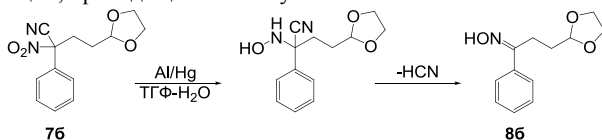


Последующее взаимодействие соединения **6a** с этиленгликолем в бензоле приводит к производному 1,3-диоксолана **7a**, последующее восстановление которого цинком в присутствии хлористого аммония приводит не к ожидаемому восстановлению нитрогруппы, а к ее гидрогенолизу с образованием 4-(1,3-диоксолан-2-ил)-2-(1-нафтил) бутилнитрила **8a**.

Отщепление нитрогруппы из соединения **7a** может быть объяснено следующей схемой. Такое направление реакции связано, по-видимому с высокой энергетической выгодностью радикал R (номер), который образуется в результате распада первоначально образующегося анион-радикала.

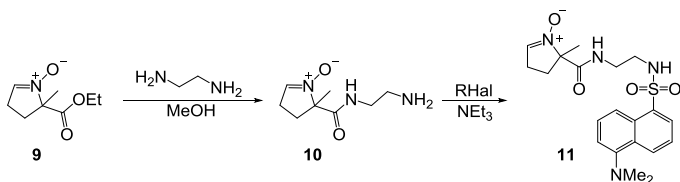


При замене восстанавливающей системы на амальгаму алюминия во влажном ТГФ в случае соединения **7б** соответствующий гидросиламин выделить также не удастся, вследствие того, что происходит отщепление цианид-иона в условиях реакции, приводящее к оксиму **8б**.

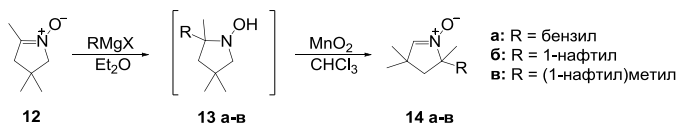


Как упоминалось выше, синтез новых альдонитронов, содержащих флуоресцентный заместитель, возможен также путем модификации нитронов, содержащих в составе молекулы дополнительные функциональные группы. Этот подход был использован в отношении используемой спиновой ловушки - 2-этоксикарбонил-2-метил-3,4-дигидро-2H-пиррол-1-оксида **9** (EMPO).

Показано, что при **9** с большим избытком этилендиамина возможно получение (2-аминоэтил)амид **10**, дальнейшее взаимодействие которого с дансилхлоридом приводит к флуоресцентному нитрону **11**.



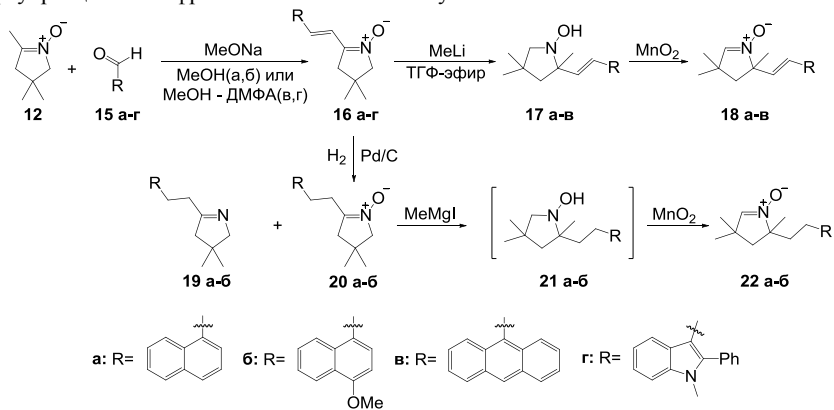
Известно, что нитроны легко вступают в реакции с реагентами Гриньяра с образованием гидросиламинов, которые, в свою очередь, при наличии атома водорода у соседнего с гидросиламиногруппой атома углерода, могут быть окислены в нитрон. Таким образом, представляется удобным введение флуоресцентной группы в пирролиновый цикл вышеописанным методом с использованием реактива Гриньяра как реагента, содержащего флуоресцентную метку.



При взаимодействии бензилмагнийхлорида, который был выбран в качестве модельного реагента с нитроном **12** образуется гидросиламин **13а**, который в дальнейшем без выделения был окислен диоксидом марганца в нитрон **14а**.

Присоединение 1-нафтилмагнийбромид к нитрому **12** не происходит, что связано, по-видимому, со стерическими препятствиями. Для решения этой проблемы был использован 1-нафтилметилмагнийхлорид, который присоединяется к нитрому **12** с образованием гидросиламина **13в**, который гладко окисляется диоксидом марганца в нитрон **14в**.

Известно, что α -алкилнитроны способны вступать в реакции конденсации кротонового типа с альдегидами, что и было использовано нами для введения флуоресцентного фрагмента в состав молекулы.



Показано, что взаимодействие нитрона **12** с рядом ароматических альдегидов **15а-г** в присутствии метилата натрия образуются продукты конденсации – кетонитроны **16а-г**. Для превращения полученных сопряженных

кетонитронов **16a-в** в альдонитроны, которые являются более эффективными спиновыми ловушками, их вводили во взаимодействие с метиллитием, в результате чего были получены гидроксиламины **17a-в**, которые при окислении образовывали флуоресцентные нитроны **18a-в**.

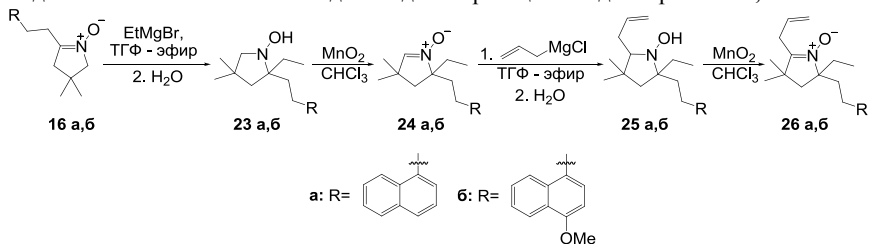
Другой вариант превращения **16a-б** включал гидрирование двойной экзоциклической связи C=C в присутствии палладия на угле. Интересно отметить, что при этом наряду с нитронами **20a-б** в качестве минорных продуктов образуются ирролины **19a-б**.

Дальнейшая модификация нитронов **20a-б** в целевые альдонитроны включала их взаимодействие с метилмагниййодидом с образованием соответствующих гидроксиламинов, которые, в свою очередь, в виду лёгкости окисления, без выделения и очистки окисляли диоксидом марганца в целевые соединения **22a-б**. Стоит при этом отметить, что модификация продуктов конденсации **16a-б** двумя различными способами позволяет получить целевые нитроны, имеющие различные флуорофорные фрагменты.

Таким образом, в данной части работы реализован ряд подходов к синтезу флуоресцентных спиновых ловушек – альдонитронов, производных 3,4-дигидро-2*H*-пиррол-1-оксида, из которых наиболее перспективным представляется синтетическая последовательность, включающая модификацию нитронов путём их взаимодействия с реактивами Гриньяра, содержащими флуоресцентный фрагмент, с последующим окислением образующихся гидроксиламинов; а также конденсацию метилзамещенных нитронов с ароматическими альдегидами, с последующей модификацией продукта конденсации.

СИНТЕЗ НИТРОКСИЛЬНЫХ РАДИКАЛОВ РЯДА ПИРРОЛИДИНА, СОДЕРЖАЩИХ ФЛУОРЕСЦЕНТНЫЙ ЗАМЕСТИТЕЛЬ

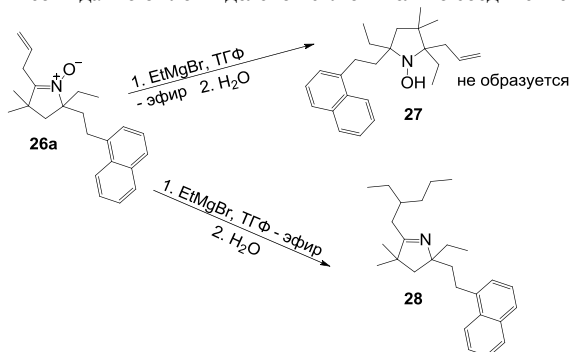
Как известно, одним из способов получения функционально замещенных нитроксильных радикалов является взаимодействие нитронов с реактивами Гриньяра и последующее окисление образующихся гидроксиламинов в радикалы. В связи с этим в качестве стартовых для синтеза флуоресцентных радикалов были выбраны ранее синтезированные кетонитроны **16a,б**, содержащие нафтильную и 4-метоксинафтильную флуоресцентные группы. Для превращения указанных соединений в альдонитроны, кетонитроны **16a,б** вводили во взаимодействие с этилмагнийбромидом; образующиеся гидроксиламины **23a,б** без выделения и очистки окисляли диоксидом марганца в альдонитроны **24a,б**.



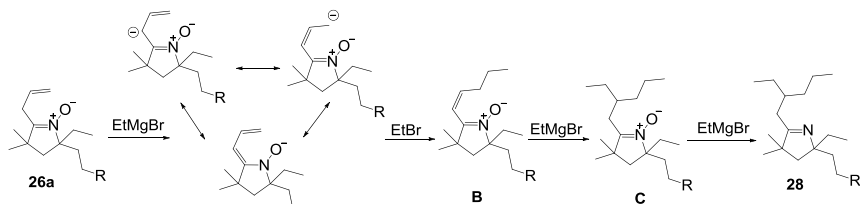
Одним из необходимых условий возможности практического использования спинового зонда является его растворимость в воде, для чего в составе молекулы должна присутствовать гидрофильная группа. В связи с этим

соединение **24a** ввели во взаимодействие с аллилмагнийхлоридом в смеси эфир-ТГФ, имея в виду возможность последующей трансформации терминальной связи C=C в гидрофильный фрагмент. После обработки реакционной смеси гидроксиламином **25a** без выделения и очистки окисляли диоксидом марганца в кетонитрон **26a**.

Однако последующее взаимодействие соединения **26a** с этилмагнийбромидом не приводит к образованию желаемого гидроксилamina **27**; вместо этого из реакционной смеси неожиданно было выделено исключительно соединение **28**.

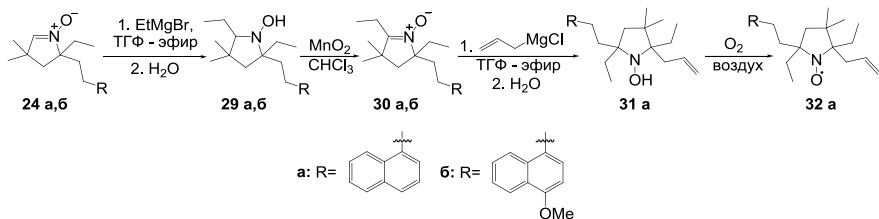


Образование соединения **242** может быть объяснено следующей схемой.



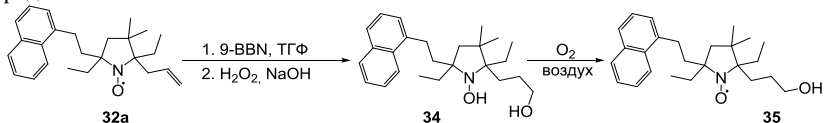
На первой стадии вместо присоединения происходит депротонирование аллилнитрона, обладающего, очевидно, высокой СН-кислотностью. Образующийся резонансно-стабилизированный анион **A** вступает в реакцию со взятым в избытке этилбромидом с высокой региоселективностью образуя сопряженный нитрон **B**. Далее следует сопряженное присоединение еще одного эквивалента этилмагнийбромид к нитрону **B**, которое протекает по типу реакции Михаэля с образованием пространственно-затрудненного нитрона **C**, который дезоксигенируется в имин **28** еще одним эквивалентом этилмагнийбромид.

Поскольку взаимодействие нитрона **26a** с этилмагнийбромидом не привело к образованию желаемого радикала, был изменен порядок введения алкильных заместителей в молекулу. Взаимодействием нитронов **24a,б** с этилмагнийбромидом были получены соответствующие гидроксилamina **29a,б**, которые без выделения и очистки окислялись диоксидом марганца в нитроны **30a,б**.



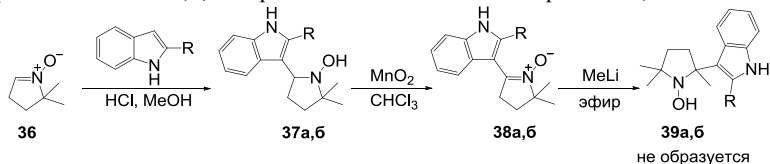
Дальнейшая реакция нитрона **30a** с аллилмагнийхлоридом в смеси эфир-ТГФ приводит к образованию гидросиламина **31a**, который быстро окисляется кислородом воздуха в целевой нитроксильный радикал **32a**.

Для повышения гидрофильности соединения **32a** его вводили во взаимодействие с 9-BBN, и далее образующийся боран окисляли в спирт **34** щелочным раствором пероксида водорода, который окислялся в условиях реакции в радикал **35**.



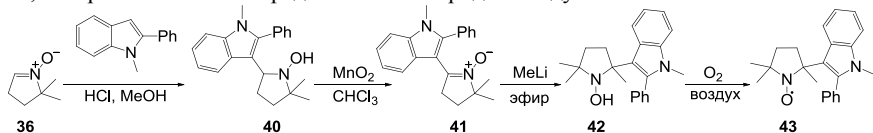
Другим изученным потенциальным методом введения флуоресцентного заместителя в молекулу радикала является кислотно-катализируемая реакция нитроны с активными аренами, в результате которой образуются пространственно затрудненные гидросиламины.

В настоящей работе показано, что 5,5-диметилпирролин-1-оксид взаимодействует с индолом и 2-фенилиндолом в метаноле в присутствии каталитических количеств хлороводорода с образованием индолилзамещенных гидросиламинов **37a,b**, которые легко окисляются в нитроны **38a,b**.



a: R = H, b: R = Ph

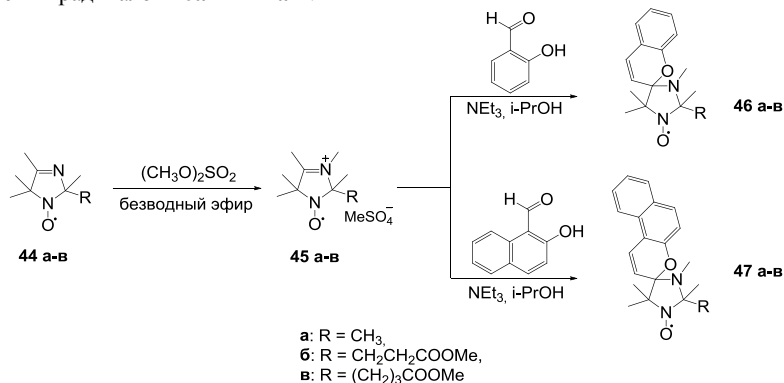
При взаимодействии соединений **38a,b** избытком метиллития гидросиламины **39a,b** не образуются; из реакционной смеси были выделены исходные нитроны, что связано, очевидно с первоначальным депротонированием индольного фрагмента N–H. При переходе к N-метилзамещенному производному реакция присоединения метиллития происходит с образованием гидросиламина **42**, который окисляется в радикал **43** кислородом воздуха.



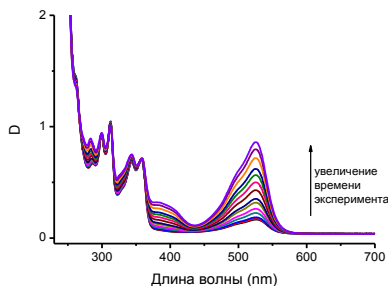
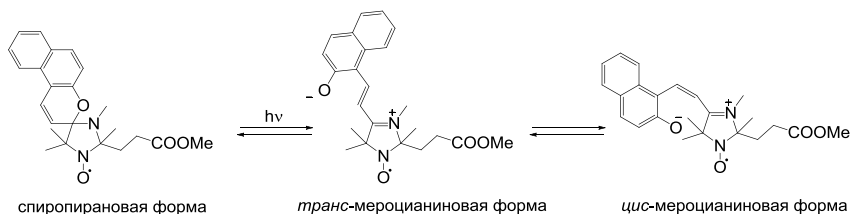
Таким образом, в данной части работы показана принципиальная возможность получения функционально-замещенных профлуоресцентных радикалов ряда пирролидина из нитронов, содержащих флуоресцентный фрагмент. Предложен новый метод синтеза профлуоресцентных радикалов, заключающийся во введении флуорофора в молекулу нитрона кислотнo-катализируемым присоединением активированных ароматических субстратов по нитронной группе. Использование функционально-замещенных металлоорганических соединений или ароматических субстратов, содержащих потенциально гидрофильные группы, позволяет создавать водорастворимые профлуоресцентные радикалы.

СИНТЕЗ НИТРОКСИЛЬНЫХ РАДИКАЛОВ РЯДА ИМИДАЗОЛИДИНА, СОДЕРЖАЩИХ ФЛУОРЕСЦЕНТНЫЙ ЗАМЕСТИТЕЛЬ

Спиропираны являются одними из наиболее широко используемых фотохромных соединений. Одним из основных методов получения спиропиранов является взаимодействие енаминов или соответствующих иминиевых солей с *орто*-гидроксиароматическими альдегидами. Поскольку енамины, производные нитроксильных радикалов ряда имидазолидина являются мало стабильными соединениями, то в качестве стартовых соединений в настоящей работе использовались иминиевые соли, производные нитроксильных радикалов ряда 3-имидазолинина. Взаимодействие солей **45a-в** с салициловым альдегидом и 2-гидроксинафтадьегидом в присутствии триэтиламина приводит к образованию целевых радикалов **46a-в** и **47a-в**.



На примере одного из представителей синтезированного ряда **47b** нами совместно с к.х.н. Матвеевой А.Г. (ИХКиГ СО РАН) было показано, что эти соединения подвергаются обратимым фотопревращениям из «спиропирановой» в «мероцианиновую» (открытую) форму.



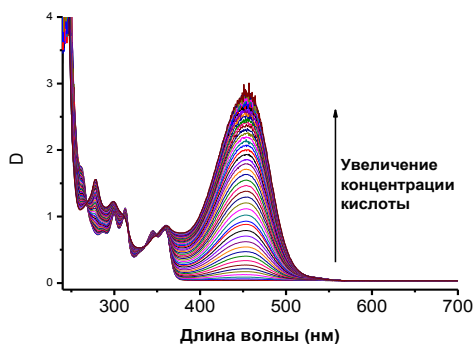
0.25 mM раствор **476** в MeOH
облучение на 365 нм в 1 см кювете

Квантовый выход образования мероцианиновой формы при облучении 0.25 mM раствора соединения **476** в метаноле светом ртутной лампы на 365 нм составляет 0.3%.

Было обнаружено, что обратный процесс превращения мероцианиновой формы в спиропирановую является темновым, и полностью проходит в течение 4 суток при комнатной температуре. Раствор **476** выдерживает по крайней мере два таких цикла без изменений в спектре оптического поглощения. Исключительная термическая

обратимость процесса свидетельствует, по-видимому, об образовании цис-изомера открытой формы, либо легкой *цис-транс*-изомеризации. Видно, что даже в необлученном растворе в метаноле изначально присутствует некоторая доля открытой формы. Вообще, положение равновесия между открытой и циклической формами сильно зависит от растворителя – соединение **476** проявляет сильный сольватохромизм. В неполярном циклогексане окраска раствора бледно-желтая (вследствие поглощения нитроксильной группы), в полярных - метаноле и триэтиламине – окраска розовая (поглощение открытой формы). При этом доля открытой формы зависит не только от полярности, но и от протонности растворителя – несмотря на близкие значений величины диэлектрической проницаемости ϵ метанола (32.7) и ацетонитрила (37.5) доля открытой формы в ацетонитриле существенно меньше.

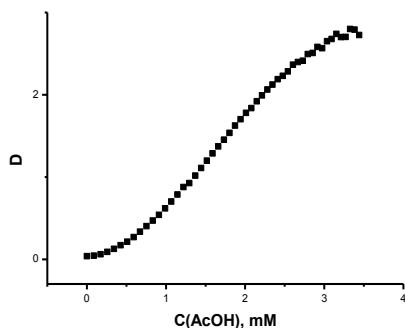
Интересно отметить, что характер растворителя заметно влияет на квантовый выход фотоизомеризации – в ацетонитриле он на два порядка ниже, чем в метаноле, а в циклогексане процесс фотоизомеризации не происходит вовсе. Это может быть связано либо с тем, что изомеризации происходит только при наличии эффективной сольватации исходной пирановой формы (или переходного состояния), либо с необходимостью сольватации высокополярного продукта фотоизомеризации – цвиттер-ионной мероцианиновой формы.



Изменение спектра УФ **476** в ацетонитриле при добавлении уксусной кислоты

открытой и циклической форм, поскольку основность открытой формы, очевидно, значительно выше, чем циклической. Действительно, в циклогексановых растворах рН-чувствительность отсутствует, в ацетонитриле происходит отчетливо наблюдаемый рН-переход, а метанольные растворы настолько чувствительны к кислоте, что для наблюдения процесса протонирования требуется 100-кратное разбавление кислоты.

Отметим что, поскольку существует возможность изменять соотношение



Зависимость оптической плотности раствора **476** в ацетонитриле от концентрации уксусной кислоты

квантовый выход люминесценции **476** (2.2% в метаноле при возбуждении на 365

Помимо фотохромизма, для синтезированных соединений, характерна и рН-чувствительность – наличие зависимости оптического спектра поглощения от кислотности среды. При добавлении уксусной кислоты к растворам **476** в ацетонитриле происходит появление новой полосы поглощения при 450 нм, причем кривая изменения D_{450} от объема добавленной кислоты имеет характерный вид кривой титрования.

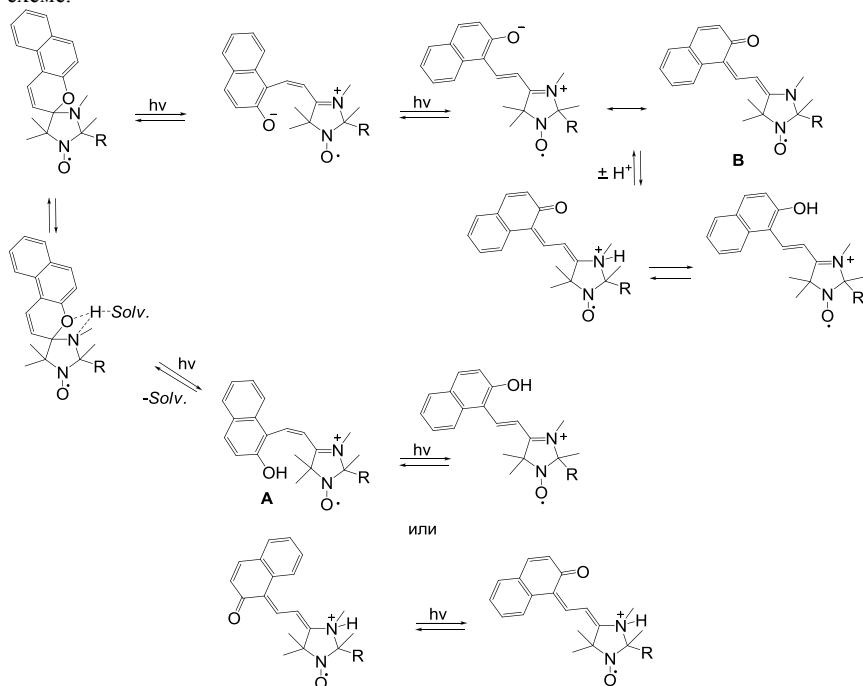
Наличие рН-чувствительности напрямую связано с соотношением

открытой и циклической форм в образце (облучением или полярностью растворителя), то, соответственно, существует возможность управлять и рН-чувствительностью этого образца.

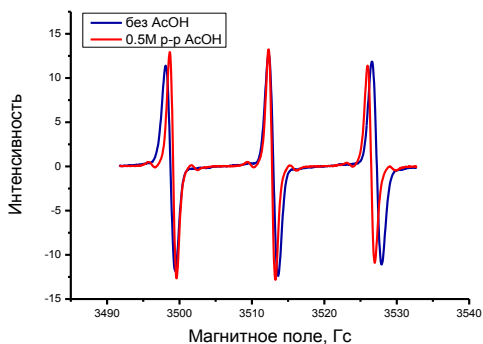
Что касается влияния радикала на фотохромную систему, то наиболее сильно оно проявляется в изменении квантового выхода люминесценции. Известно, что циклическая форма нафтопиранов обладает сильной собственной люминесценцией. С другой стороны, известно, что радикалы способны к внутримолекулярному тушению люминесценции. Действительно, наблюдаемый

нм) говорит об эффективном тушении люминесценции, которое теоретически может быть нейтрализовано селективным восстановлением нитрокислородной группы; сопутствующее разгорание люминесценции образца может в этом случае служить аналитическим сигналом о присутствии таких восстановителей в системе. В нашем случае даже незначительная деструкция нитрокислородной группы в ходе фотолиза (порядка единиц процентов по данным интегральной интенсивности второй линии в спектре ЭПР) ведет к почти четырехкратному увеличению квантового выхода люминесценции фотолизата (8.2% в метаноле относительно ВВОТ), хотя, как известно из литературы, образующаяся при фотолизе открытая мероцианиновая форма собственной люминесценцией не обладает.

Вообще при фотолизе-протонировании-депротонировании в системе может реализовываться ряд различных равновесий, некоторые из которых приведены на схеме.



Стадия раскрытия цикла более вероятно происходит с участием растворителя (см. выше), что должно приводить к образованию протонированной мероцианиновой формы. При этом, протон может быть связан либо с атомом азота, либо с атомом кислорода (предпочтительно – с атомом кислорода – нафтольная форма **A**, как это происходит в случае протонирования енаминокетонов). В таком случае, при фотохимическом превращении циклической формы в ациклическую можно было ожидать одновременного изменения константы ств в спектре ЭПР, поскольку при этом атом азота в положении 3 гетероцикла будет заряженным, что должно приводить к уменьшению величины константы СТВ. Изменение спектра



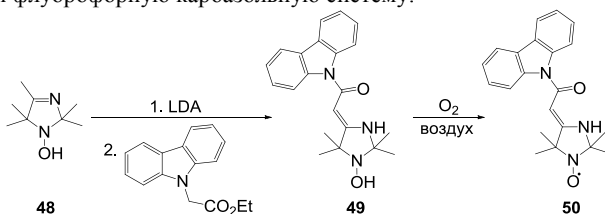
Изменение ЭПР спектра **476** в ацетонитриле при добавлении уксусной кислоты

ЭПР действительно происходит при титровании 0.1 mM раствора радикала **476** в ацетонитриле уксусной кислотой. Так константа СТВ изменяется с 14.23 Гс до 13.67 Гс.

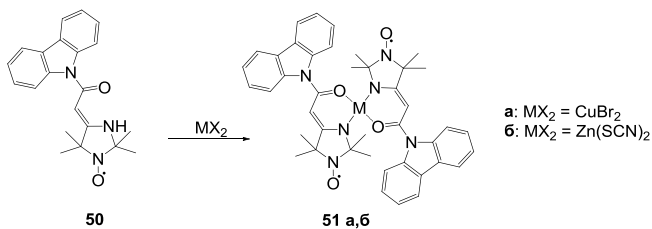
В то же время, облучения метанольного раствора радикала **476** светом с длиной волны 365 нм спектр ЭПР не изменяется; Изменения в спектре происходят только после добавления уксусной кислоты. В связи с этим можно предполо-

жить, что в результате фотолиза радикал переходит в ациклическую структуру **B**, являющуюся, скорее, хиноидной, нежели цвиттер-ионной. Можно полагать, что спектр ЭПР этой структуры мало отличается от такового для исходного соединения. После добавления кислоты происходит протонирование либо по атому кислорода, либо по атому азота N-3: и в том и в другом случае атом N-3 становится заряженным, что и приводит к изменению спектра ЭПР.

В литературе имеется одно упоминание о том, что комплексы профлуоресцентного нитроксильного радикала ряда имидазолидина с переходными металлами имеют гораздо больший квантовый выход по сравнению с исходным радикалом, в связи с чем, эти радикалы можно рассматривать как высокочувствительные сенсоры на ионы переходных металлов. Сам по себе этот результат представляется крайне интересным, хотя и сомнительным. Радикал, о котором идет речь в цитируемой работе, является четвертичной акридиниевой солью, в связи с чем, нельзя быть уверенным в его индивидуальности. Для проверки этого крайне интересного факта нами синтезирован радикал **50**, содержащий флуорофорную карбазольную систему.



С использованием данного радикала в качестве лиганда к.х.н. Бурдуковым А.Б. (ИНХ СО РАН) были синтезированы два комплекса состава MR_2 , где М – это ион переходного металла.



Однако, как оказалось, полученные комплексы обладают намного меньшей интенсивностью флуоресценции по сравнению с карбазолом и сопоставимой с интенсивностью флуоресценции исходного радикала. Таким образом, утверждение о влиянии комплексообразования нитроксильных радикалов на квантовый выход флуоресценции нуждаются в дополнительной проверке.

ВЫВОДЫ

1. Разработан ряд методов введения флуоресцентного заместителя в молекулу альдонитронов, производных 3,4-дигидро-2*H*-пиррол 1-оксида:

- Модификация сложноэфирной группы в составе 2-этоксикарбонил-2-метил-3,4-дигидро-2*H*-пиррол 1-оксида
- Взаимодействие кетонитронов с реагентами Гриньяра, содержащими флуоресцентный фрагмент
- Конденсация кетонитронов с флуоресцентными альдегидами и последующая модификация продуктов конденсации

2. Разработано два метода синтеза профлуоресцентных радикалов ряда пирролидина исходя из гетероциклических нитронов ряда 3,4-дигидро-2*H*-пиррол 1-оксида:

- Взаимодействие флуоресцентных нитронов с металлоорганическими соединениями с последующей функционализацией синтезированных радикалов;
- Синтез производных 2-(индолил-3)-пирролин-1-оксидов кислотно-катализируемой реакцией 5,5-диметил-3,4-дигидро-2*H*-пиррол-1-оксида с производными индола с последующим взаимодействием с металлоорганическими соединениями.

3. Конденсацией парамагнитных имидазолиниевых солей с салициловым альдегидом или 2-гидрокси-1-нафталальдегидом синтезирован ряд радикалов - производных имидазолидина, содержащих в составе молекулы фотохромный спиропирановый фрагмент спиросочлененный непосредственно с имидазолидиновым гетероциклом; изучены некоторые физико-химические свойства этих соединений, в частности, равновесные процессы, протекающие фотохимически или при изменении характера растворителя и pH среды.

4. Синтезирован парамагнитный енаминокетон – (Z)-1-(9*H*-Карбазол-9-ил)-2-(1-оксил-2,2,5,5-тетраметилимидазолин-4-илидин)этанوات – производное имидазолидина, содержащий в составе молекулы флуоресцентный карбазольный заместитель. Показано, что образование хелатных комплексов этого соединения с ионами переходных металлов не приводит к значимым изменениям в квантовом выходе флуоресценции.

Основное содержание диссертации изложено в следующих публикациях:

1. Taratayko A.I., Becker C.S., Grigor'ev I.A., Gatilov Y.V., Rybalova T.V., Reznikov V.A. Synthesis of 3,4-dihydro-2*H*-pyrrole 1-oxide based aldonitrones as potential spin trapping agents// ARKIVOC – 2013 – V. 4 – 272 - 290.
2. Таратайко А.И., Резников В.А. Особенности взаимодействия пространственно затрудненных нитронов с реактивами Гриньяра// Бутлеровские сообщения – 2014 – Т.40 №12 – С. 141 - 144.

Результаты диссертации доложены на международных и отечественных конференциях:

3. Таратайко А.И. Изучение подходов к созданию флуоресцентных спиновых ловушек – альдонитронов, производных пирролин-*N*-оксида// Материалы XIX Молодежной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов» – 9–13 апреля – 2012 – Москва – Сборник тезисов – С. 389.
4. А.И. Таратайко, К.С. Беккер, Ю.В. Гатилов, Т.В. Рыбалова и В.А. Резников Синтез флуоресцентных спиновых ловушек – альдонитронов, производных пирролин-*N*-оксида// Материалы Всероссийская молодёжная научная конференция «Актуальные проблемы органической химии» – 9–14 июля – 2012 – Новосибирск – Сборник тезисов – С. 40.
5. A.I. Taratayko, A.G. Matveeva, D.A.Komarov, T.V. Rybalova, V.A. Reznikov Paramagnetic derivatives of spiropyrans - potential fluorescent probes // VII International Conference on Nitroxide Radicals (SPIN – 2014): Book of Abstracts. – Zelenogradsk, Kaliningrad region, Russia. – September 14–20, 2014. – P. 93.

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

Тираж 100 экз.

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

