

На правах рукописи



Журко Ирина Фридриховна

**НИТРОКСИЛЬНЫЕ РАДИКАЛЫ РЯДА 3-ИМИДАЗОЛИНА,  
ИМИДАЗОЛИДИНА И ПИРРОЛИДИНА С ОБЪЕМНЫМИ  
ЗАМЕСТИТЕЛЯМИ В ПОЛОЖЕНИЯХ 2 И 5 ГЕТЕРОЦИКЛА**

(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

**Научный руководитель:**

кандидат химических наук, доцент

**Кирилюк Игорь Анатольевич**

ФГБУН «Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова» Сибирского отделения Российской академии наук, ведущий научный сотрудник.

**Официальные оппоненты:**

доктор химических наук

**Иванов Андрей Викторович**

ФГБУН «Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского» Сибирского отделения Российской академии наук, Врио директора ИрИХ СО РАН.

кандидат химических наук, доцент

**Кандалицева Наталья Валерьевна**

ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный педагогический университет», директор Института естественных и социально-экономических наук (ИЕСЭН) НГПУ.

**Ведущая организация:** ФГАОУ ВО «Уральский Федеральный Университет им. первого Президента России Б.Н. Ельцина»

Защита состоится «23» декабря 2016 г. в 9 часов 30 минут на заседании диссертационного совета Д003.049.01 при Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Новосибирском институте органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук по адресу: 630090, г. Новосибирск, проспект Академика Лаврентьева, 9, НИОХ СО РАН.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Федерального государственного бюджетного учреждения науки Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук и на сайте по адресу: <http://web.nioch.nsc.ru/nioch/obrazovanie-v-nioch-so-ran-2/dissertatsionnyj-sovet/dissertatsii-i-avtoreferaty>. Текст автореферата размещен на сайте Высшей аттестационной комиссии при Министерстве образования и науки Российской Федерации по адресу: <http://vak.ed.gov.ru/>.

Отзывы на автореферат в 2-х экземплярах просим направлять по адресу: 630090, г. Новосибирск, проспект Академика Лаврентьева, 9, ученому секретарю диссертационного совета Д003.049.01; e-mail: [dissovet@nioch.nsc.ru](mailto:dissovet@nioch.nsc.ru).

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2016 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета

доктор химических наук, профессор



Шульц Эльвира Эдуардовна

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы.

Нитроксильные радикалы (нитроксиды, НР) – важнейший и наиболее распространенный класс стабильных органических радикалов. Эти соединения успешно применяются во многих областях науки и техники уже более полувека. Такие сферы использования нитроксидов, как биофизические исследования или синтез полимеров продолжают динамично развиваться и в настоящее время, порождая постоянную потребность в новых производных и, соответственно, неослабевающий интерес к созданию новых НР, давая импульс развитию химии этих соединений.

Одним из актуальных направлений является синтез НР, содержащих несколько объёмных (больших, чем метил) алкильных заместителей в ближайшем окружении нитроксильной группы – так называемых «пространственно затруднённых» нитроксильных радикалов (ПНР, *sterically hindered, sterically shielded nitroxides*). Указанная структурная особенность придаёт этим радикалам ряд полезных свойств.

В частности, ПНР обладают повышенной устойчивостью к восстановлению в диамагнитные производные (гидроксиамины), в том числе, под действием биогенных антиоксидантов и внутриклеточных ферментативных систем. Поэтому применение ПНР в качестве спиновых зондов для неинвазивного изучения живых объектов и медицинской диагностики позволяет значительно увеличить время исследований и точность измерений. Использование спиновых меток на основе таких радикалов открывает перспективы применения ЭПР для исследования внутриклеточных процессов, строения и динамики биомолекул и их комплексов внутри живых клеток.

В основе использования НР в синтезе полимеров лежит их способность обратимо реагировать с короткоживущими углерод-центрированными радикалами растущих полимерных цепей. В результате концентрация последних понижается до необходимого минимума, что существенно снижает вклад процессов необратимого обрыва цепи и позволяет получать полимеры более высокого качества с узким распределением по молекулярной массе. Введение нескольких объёмных заместителей в ближайшее окружение нитроксильной группы меняет положение равновесия в реакции НР с углерод-центрированными радикалами, что позволяет проводить полимеризацию виниловых мономеров в контролируемом режиме при более низкой температуре, расширить перечень мономеров и улучшить характеристики получаемых полимеров и блок-сополимеров.

На сегодняшний день в литературе описан достаточно широкий ряд ПНР различного строения, но методы синтеза этих радикалов носят частный характер, как правило, включают сложные многостадийные превращения и не позволяют свободно варьировать число, размер и характер заместителей в окружении нитроксильной группы. В связи с этим разработка удобных и универсальных методов синтеза нитроксильных радикалов с объёмными заместителями представляется весьма актуальной задачей.

### **Цель работы.**

Целью диссертационной работы являлась разработка методов синтеза нитроксильных радикалов ряда 3-имидазолина, имидазолидина и пирролидина, содержащих несколько объёмных алкильных заместителей в положениях 2 и 5 гетероцикла. Ожидалось, что в ходе исследования будет получен набор новых производных, обладающих более выигрышными характеристиками в сравнении с известными регуляторами радикальной полимеризации, спиновыми метками и зондами, в том числе чувствительными к изменениям рН.

### **Научная новизна.**

В результате исследования реакций 2*H*-имидазол-1-оксидов с реактивами Гриньяра синтезирован набор новых 4-фенил-3-имидазолин-1-оксидов с различными объёмными заместителями в положениях 2 и 5, и выявлены ограничения этого метода. Обнаружено, что введение на начальном этапе синтеза объёмного заместителя, не склонного к металлизированию, к атому углерода нитронной группы циклического N-оксида позволяет в дальнейшем использовать литийорганические соединения для введения второго объёмного заместителя к тому же атому, в результате чего с хорошим выходом могут быть получены НР с сильно затрудненным радикальным фрагментом. Эта находка была успешно использована для получения новых НР из нитронов другого строения – производных 4*H*-имидазол-3-оксида и 1-пирролинон-4-1-оксида.

Обнаружено, что введение объёмных заместителей в молекулы 1,2-гидроксиаминокетона и альдегида может приводить к изменению направления их взаимодействия в присутствии аммиака: вместо 1-гидрокси-3-имидазолинов могут образовываться производные 3,6-дигидро-2*H*-1,2,5-оксадиазина.

Исследованы особенности и ограничения применения классических схем синтеза НР имидазолидинового ряда, в том числе функционализированных, в условиях повышенной стерической нагрузки. В ходе этих работ обнаружено, что ПНР имидазолидинового ряда, содержащие 2-карбоксиилльную группу в положении 2 гетероцикла демонстрируют необычно высокие значения рК (~ 6).

Обнаружено, что ПНР, содержащие бутильный и *трет*-бутильный заместители у одного атома углерода могут претерпевать термическую деструкцию в необычно мягких условиях. Исследование механизма этого превращения показало, что при нагревании легко происходит гомолиз связи С-С с отщеплением *трет*-бутильного радикала и образованием соответствующего α-бутилнитрона (реакция, обратная спиновому захвату).

### **Практическая значимость.**

В результате проведенных работ синтезированы ПНР ряда 3-имидазолина, представляющие интерес в качестве спиновых зондов и регуляторов радикальной полимеризации, пространственно затрудненные рН-чувствительные спиновые зонды, в том числе имидазолиновый НР с рК 6.49 и имидазолидиновые НР с рК ~ 6, а также ПНР ряда пирролидина, продемонстрировавший чрезвычайно

высокую устойчивость к восстановлению в модельных системах, гомогенатах тканей и изолированных органах. На основе последнего получен набор спиновых меток.

На основе полученных ПНР ряда имидазолина и имидазолидина синтезированы алкоксиамины, которые в дальнейшем использовались для оптимизации условий контролируемой полимеризации с участием полученных ПНР, и в качестве инициаторов для получения полимеров.

Набор полученных ПНР и соответствующих алкоксиаминов был передан для исследования полимеризации в МТЦ СО РАН и НИИ химии Нижегородского Государственного Университета. Среди переданных соединений обнаружены эффективные регуляторы полимеризации стирола, метилметакрилата и акриламида (в водном растворе), позволяющие получить полимеры с низкой полидисперсностью.

### **Апробация работы.**

Основные результаты обсуждены на Объединенном семинаре НИОХ СО РАН; отдельные части работы были представлены на Российских и Международных конференциях, в том числе ASOC 2006, Sudak (Crimea), SPIN 2008, Ancona (Italy), InterYCOS 2009, St.Petersburg (Russia), XII молодежной конференции по органической химии, Иваново (Россия), III International Scientific Conference "Chemistry in the Federal Universities", 2015, Ekaterinburg (Russia), International School for Young Scientists. Magnetic Resonance and Magnetic Phenomena in Chemical and Biological Physics, 2016, Novosibirsk (Russia).

### **Публикации.**

Основной материал диссертационной работы опубликован в 7 статьях, и тезисах 25 докладов.

### **Объем и структура работы.**

Диссертация изложена на 232 страницах машинописного текста, и состоит из введения, обзора литературных данных (глава 1), обсуждения результатов (главы 2-7), экспериментальной части (глава 8), выводов, списка сокращений и условных обозначений, списка цитируемой литературы (204 наименования) и 5-ти приложений. Работа содержит 124 схемы, 7 таблиц, 21 рисунок, не считая приведенных в приложениях.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

Во **введении** обосновываются актуальность темы, выбор цели и задач исследования, методы достижения поставленной цели; показаны научная новизна и практическая значимость полученных результатов.

**Первая глава** представляет собой обзор литературных данных, в котором рассмотрены особенности формирования пространственно затрудненного нитроксильного фрагмента, а также обобщены сведения об известных подходах к синтезу ПНР и их предшественников.

**Главы со второй по седьмую** содержат обсуждение полученных результатов.

**Вторая глава** – синтез пространственно затрудненных нитроксильных радикалов ряда 3-имидазолина на основе 2*H*-имидазол-1-оксидов. Использование двукратной обработки альдонитронов реактивами Гриньяра с последующим окислением образующихся гидроксиаминов или последовательности: введение заместителя, несклонного к металлизации, к альдонитронному атому углерода действием реактива Гриньяра, обработка полученного кетонитрона литийорганическим реагентом, окисление образующегося гидроксиамина.

**Третья глава** – синтез ПНР ряда имидазолидина с использованием последовательности: алкилирование 3-имидазолин-1-оксидов по атому азота в положении 3 гетероцикла диметилсульфатом, восстановление полученных четвертичных солей боргидридом натрия. Изучение возможности модификации полученных ПНР по метильной группе в положении 4 гетероцикла с целью создания спиновых меток на их основе и введения гидрофильной карбоксильной группы.

**Четвертая глава** - синтез набора алкоксиаминов на основе полученных ПНР ряда 3-имидазолина и имидазолидина. Получение водорастворимых алкоксиаминов ряда имидазолина и имидазолидина посредством гидролиза сложноэфирных групп в соответствующих производных.

**Пятая глава** - синтез пространственно затрудненного рН-чувствительного зонда ряда 3-имидазолина на основе производных 4*H*-имидазол-3-оксида. Исследование реакции конденсации 3-гидроксиамино-3-этилпентанона-2 с триметилкусусным альдегидом.

**Шестая глава** - изучение реакций пирролин-*N*-оксидов с реактивами Гриньяра. Синтез ПНР ряда пирролидина с использованием рециклизации енаминокетонов ряда имидазолидина в пирролинон-*N*-оксиды и реакций последних с металлоорганическими соединениями. Получение спиновых меток на основе одного из ПНР.

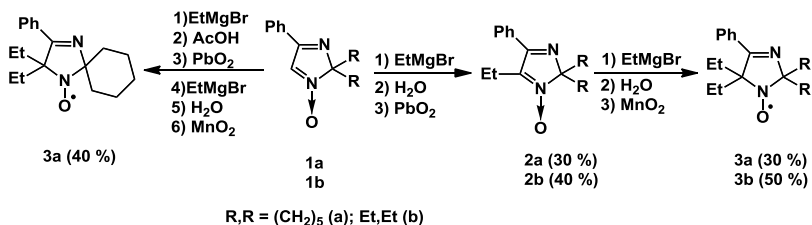
**Седьмая глава** - изучение реакции термического разложения *трет*-бутилбутил-замещенных ПНР ряда 3-имидазолина и пирролидина.

В **экспериментальной части** перечислены использованные материалы и оборудование, описаны методики всех успешно проведенных экспериментов, приведены данные ЯМР, УФ-, ИК-спектров, температуры плавления, данные элементного анализа и масс спектров для полученных впервые соединений.

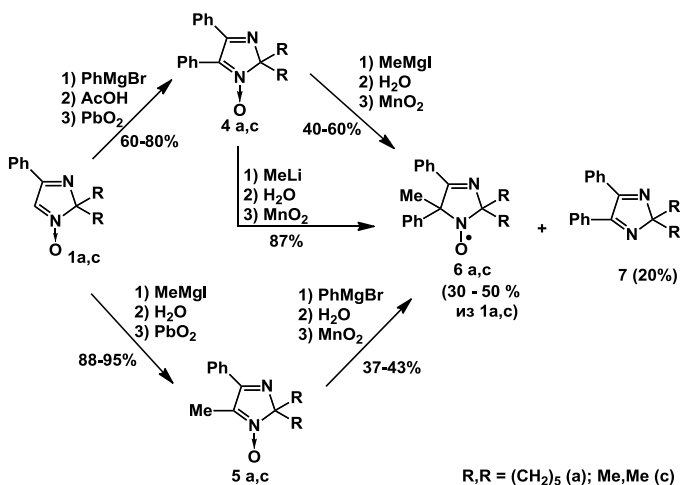
### **Синтез пространственно затрудненных нитроксильных радикалов ряда 3-имидазолина на базе 2*H*-имидазол-1-оксидов.**

Для получения ПНР ряда 3-имидазолина был выбран подход на основе реакций магнийорганических соединений с 2*H*-имидазол-1-оксидами. Этилмагний бромид присоединялся к альдонитронам **1a,b**, после чего образующиеся гидроксиамины окисляли диоксидом свинца в кетонитроны **2a,b**. Обработка 5-

замещённых 2*H*-имидазол-1-оксидов **2a,b** еще одной порцией этилмагний бромида с последующим окислением диоксидом марганца приводила к образованию ПНР **3a,b**, суммарные выходы которых из соединений **1a,b** были невелики (9 и 20 % соответственно). Проведение синтеза без выделения промежуточных продуктов позволило увеличить суммарный выход ПНР **3a** до 40 %.

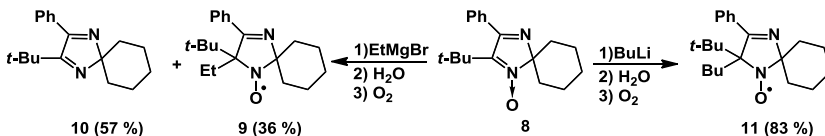


Исследованы реакции 2*H*-имидазол-1-оксидов и с некоторыми другими реагентами Гриньяра. На примере синтеза ПР **6a,c** было изучено влияние последовательности введения заместителей, сильно отличающихся по объемам, на суммарные выходы и происходящие превращения. Было установлено, что суммарные выходы радикалов **6a,c** составляют 30-50 % вне зависимости от порядка введения метильного и фенильного заместителей в молекулу ПР. Однако при взаимодействии метилмагний иодида с наиболее пространственно затрудненным кетонитроном **4a**, помимо ожидаемого ПНР, наблюдалось образование заметного количества продукта дезоксигенирования **7**.



В реакции этилмагний бромида с еще более затрудненным *трет*-бутилнитроном **8** дезоксигенирование с образованием соединения **10** становится преобладающим направлением реакции. Отсутствие протонов с повышенной

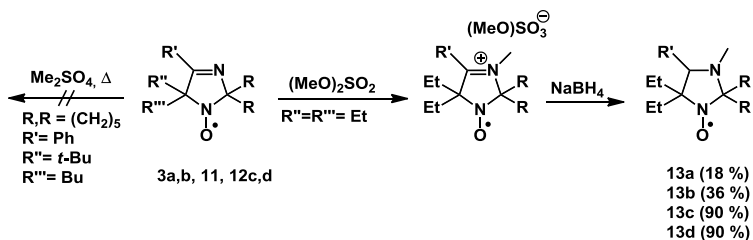
кислотностью в составе кетонитронов **4a** и **8** позволило использовать более нуклеофильные, но и более склонные к металлированию, литийорганические соединения вместо реактивов Гриньяра для введения второго объемного заместителя. В результате соответствующие ПНР **6a** и **11** были получены с выходами более 80 % в качестве единственных продуктов.



Таким образом, стратегия введения объемного, несклонного к металлированию, заместителя на начальном этапе синтеза, позволяющая использовать литийорганические соединения для введения второго заместителя к тому же атому углерода, представляется весьма эффективной для получения ПНР на основе 2*H*-имидазол-1-оксидов.

### Синтез пространственно затрудненных нитроксильных радикалов ряда имидазолидина

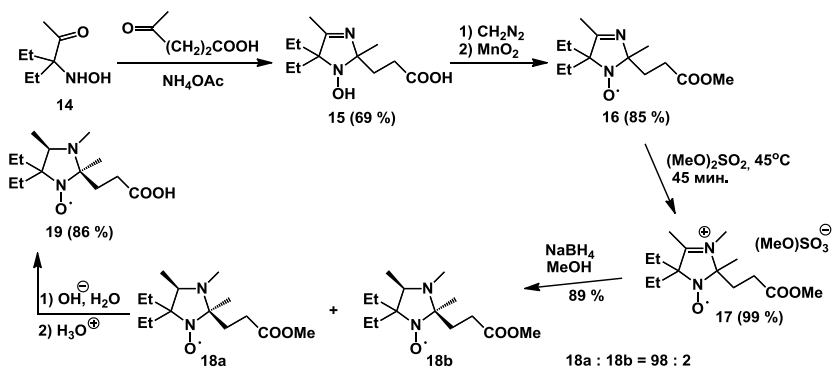
Синтез ПНР ряда имидазолидина **13a-d** осуществляли, алкилируя соответствующие 3-имидазолин-1-оксиды диметилсульфатом и восстанавливая образующиеся четвертичные соли боргидридом натрия.



При этом 4-метил-замещенные производные **12c,d** реагировали с диметилсульфатом существенно легче, чем 4-фенил-замещенные ПР **3a,b**. С наиболее пространственно затрудненным ПНР **11** реакцию алкилирования не удалось провести вообще из-за разложения этого соединения при нагревании (см. ниже).

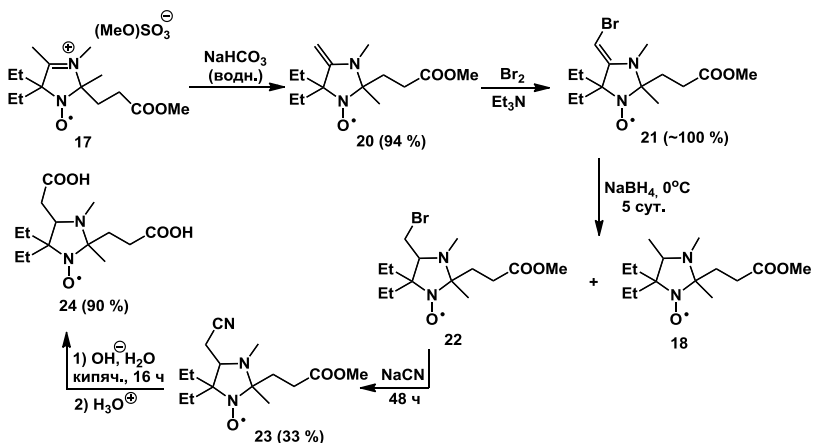
Гидрофильный ПНР **19**, содержащий карбоксильную группу в боковой цепи, синтезировали согласно следующей схеме:





Восстановление четвертичной соли **17** происходило высокостереоселективно с преимущественным образованием диастереомера **18a** (содержание второго диастереомера, по данным хромато-масс спектров, не превышало 2%). Очевидно, изомер **18a** образуется в результате нуклеофильной атаки с менее затруднённой стороны имидазолинового цикла.

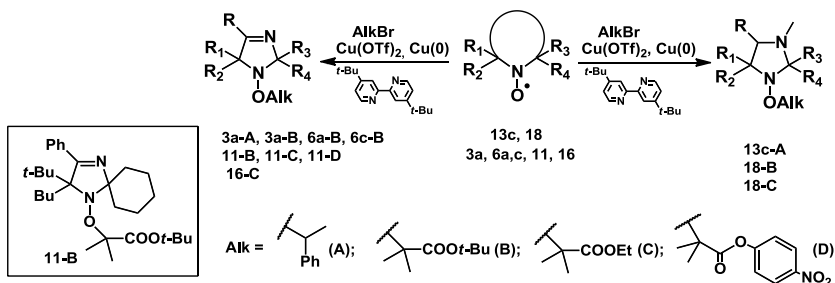
Для получения дикарбокси-замещенного ПНР **24** четвертичную соль **17** обрабатывали слабым основанием, а затем бромировали образующийся енамин **20** в присутствии основания. Восстановление броменамина **21** проводили очень осторожно, прибавляя небольшие порции боргидрида натрия к охлажденной реакционной смеси в течение 5 дней. Полученную таким образом смесь целевого 4-бромеметилимидазолидина **22** и имидазолина **18** - продукта восстановительного дебромирования - без разделения обрабатывали цианидом натрия. Бифункциональное производное **23** гидролизовали при многочасовом кипячении в щелочной среде.



Все полученные имидазолидин-1-оксиды обладают рН-зависимыми спектрами ЭПР и могут применяться в качестве рН-чувствительных спиновых зондов. Наибольший интерес представляют карбокси-замещенные НР **19** и **24**, обладающие рК ~ 6, заметно превышающим рК типичных имидазолидиновых зондов. Вероятная причина этого - стабилизация протонированной по атому азота в положении 3 гетероцикла формы за счёт координации с карбоксилат-анионным фрагментом в боковой цепи. Значение рК в физиологически важном диапазоне, а также высокая чувствительность ( $\Delta a_N \sim 1.4$ ) и устойчивость к восстановлению аскорбатом ( $k_{\text{red}} \leq 0.65 \text{ M}^{-1} \text{ c}^{-1}$ ) делают эти ПНР наиболее привлекательными для использования в качестве рН-чувствительных зондов для биофизических исследований.

### Синтез алкоксиаминов - потенциальных регуляторов радикальной контролируемой полимеризации на базе полученных пространственно затрудненных нитроксильных радикалов

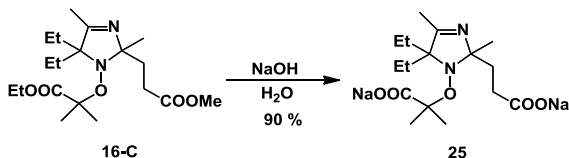
На основе синтезированных ПНР ряда 3-имидазолина и имидазолидина получили большой набор алкоксиаминов, действием на НР различных алкилгалогенидов в присутствии солей меди (II), порошка меди (0) и комплексона.



В МТЦ СО РАН были измерены константы скорости прямой и обратной реакции гомолиза полученных алкоксиаминов, и проведены эксперименты по контролируемой радикальной полимеризации с участием алкоксиаминов в качестве инициаторов. Результаты исследований показали, что синтезированные в рамках данной работы ПНР ряда 3-имидазолина могут успешно использоваться в качестве регуляторов полимеризации стирола и его производных.

При изучении полимеризации метилметакрилата с участием полученных 3-имидазолинов было показано, что с увеличением объема заместителей в положениях 2 и 5 гетероцикла уменьшается вклад побочных процессов "Н-переноса", приводящих к образованию алкена и гидроксилamina и нарушающих контролируемый режим полимеризации. Для алкоксиамина **11-B** - производного наиболее пространственно затрудненного радикала **11** вклад "Н-переноса" оказался пренебрежимо мал, что позволило полимеризовать метилметакрилат в контролируемом режиме до конверсии мономера ~40%. Далее контролируемый

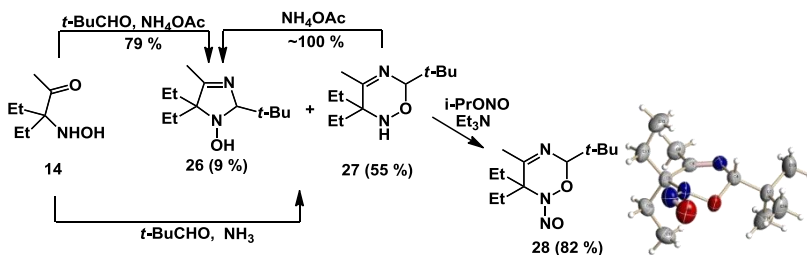
режим нарушался из-за термического разложения НР **11**. Эти данные были в дальнейшем успешно использованы другими исследователями при конструировании более удачных контролирурующих агентов для полимеризации метилметакрилата.



Гидролиз сложноэфирных групп в соединении **16-C** позволил синтезировать водорастворимый алкоксиамин **25**, содержащий несколько основных центров. Кинетика гомолиза подобных соединений существенно изменяется при варьировании кислотности среды, позволяя использовать один и тот же НР для полимеризации различных мономеров при разных значениях pH. Таким образом, соединение **25** было успешно задействовано в работах, направленных на развитие концепции pH-переключаемых контролирующих агентов для радикальной полимеризации.

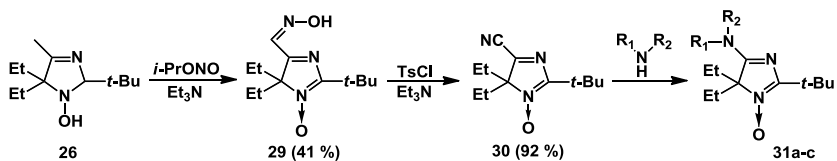
### Синтез пространственно затрудненных нитроксильных радикалов ряда 3-имидазолина на базе 4*H*-имидазол-3-оксидов

Для получения ПНР ряда 3-имидазолина на основе амидинов - производных 4*H*-имидазол-3-оксида использовали описанную выше стратегию введения неметаллирующегося заместителя с последующей обработкой образующегося кетонитрона литийорганическим реагентом.



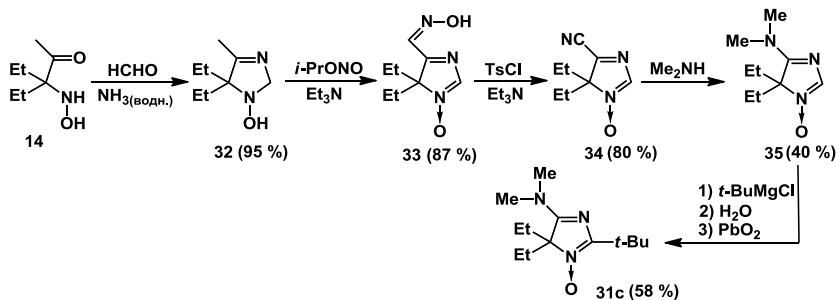
Однако, при проведении конденсации 3-гидроксиамино-3-этилпентанона-2 (**14**) с триметилкусусным альдегидом и аммиаком было обнаружено, что вместо ожидаемого 1-гидрокси-3-имидазолина **26** в реакции преимущественно образуется производное 3,6-дигидро-2*H*-1,2,5-оксадиазина **27**. Строение соединения **27** было доказано на основании данных рентгеноструктурного анализа его N-нитрозопроизводного **28**. В присутствии ацетата аммония соединение **27** превращалось в целевой имидазолин **26**, а конденсация гидроксиаминкетона **14** с

пивалевым альдегидом в этих условиях приводила к образованию имидазолина **26** в качестве единственного продукта.

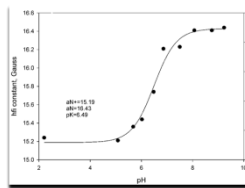
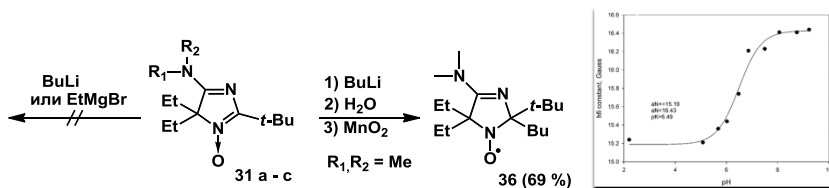


31: R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> = Et, (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NEt<sub>2</sub> (a, 63 %); H, Me (b, 94 %), Me, Me (c, 78 %)

Выходы полученных из имидазолина **26** амидинов **31a-c** существенно различались, очевидно, из-за влияния стерического фактора. Для минимизации этого влияния синтез амидина **31c** был осуществлен альтернативным путем через незамещенные по положению 2 цикла 4*H*-имидазол-3-оксиды. Однако суммарные выходы в обоих случаях оказались сопоставимы и составили 15-20 %.



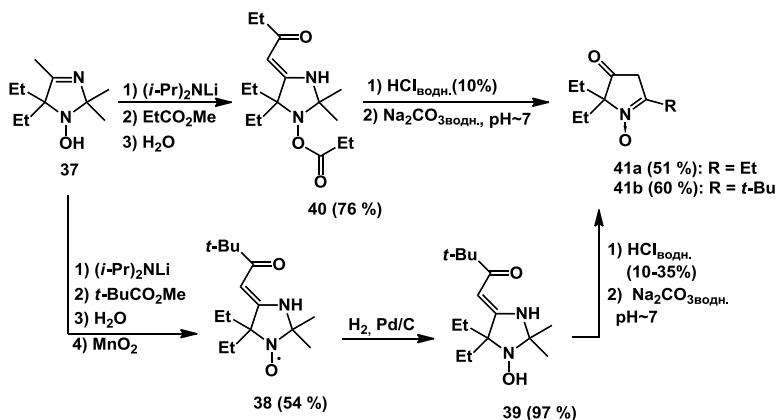
Амидины **31a,b** не реагировали с металлорганическими соединениями или реагировали неоднозначно с образованием смесей неидентифицированных продуктов. Однако амидин **31c** успешно взаимодействовал с бутиллитием, давая после окисления высокий выход соответствующего ПНР **36**. Полученный радикал (рК = 6.49, Δ*a*<sub>N</sub> = 1.24 Гс) может использоваться в качестве рН чувствительного спинового зонда для проведения измерений в физиологическом диапазоне кислотности.



## Синтез пространственно затрудненных нитроксильных радикалов ряда пирролидина

Синтез пространственно затруднённых нитроксильных радикалов ряда пирролидина через присоединение реактивов Гриньяра к нитронам - нетривиальная задача из-за недостаточной реакционной способности пространственно затруднённых пирролин-N-оксидов и протекания побочных реакций переметаллирования и дезоксигенирования.

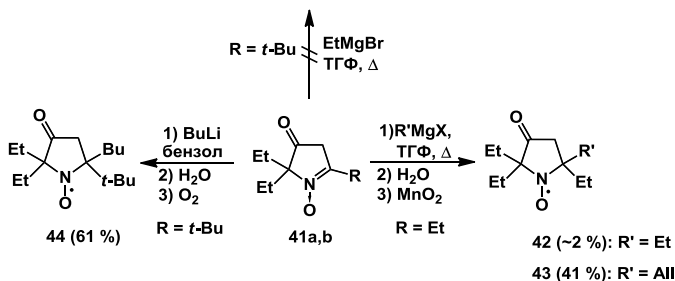
Пирролин-N-оксиды, уже содержащие 3 объёмных заместителя в положениях 2 и 5 цикла, успешно получали по аналогии с оригинальной литературной методикой согласно следующей схеме:



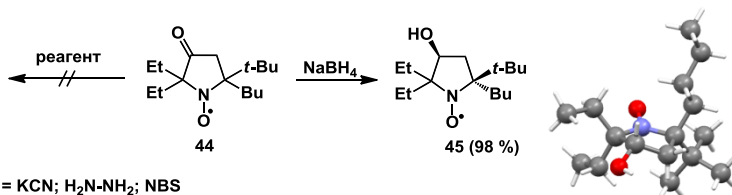
Имидазолин **37** конденсировали с двумя различными сложными эфирами в присутствии диизопропиламида лития. Интересно, что в реакции имидазолина **37** с метилпивалатом был получен продукт присоединения сложного эфира по метильной группе в 4-м положении цикла **38**, тогда как в реакции с метилпропионатом был получен продукт присоединения двух эквивалентов сложного эфира **40**. Енаминокетоны **39** и **40** далее гидролизовались в водных растворах соляной кислоты и претерпевали рециклизацию в соответствующие пирролин-N-оксиды **41a,b** после нейтрализации реакционных смесей.

Для получения ПНР пирролинон-N-оксиды **41a,b** обрабатывали различными металлоорганическими соединениями. С этилмагний бромидом пирролины **41a,b** реагировали крайне тяжело. Так, в результате кипячения раствора пирролина **41a** и 10-ти кратного избытка этилмагний бромида в ТГФ в течение суток ПНР **42** был получен с выходом менее 2 %. Пирролин **41b** вообще не реагировал с  $\text{EtMgBr}$  в аналогичных условиях. Взаимодействие пирролина **41a** с аллилмагний хлоридом протекало успешнее, приводя к образованию соответствующего ПНР с выходом ~ 40 %. Наиболее успешно происходило присоединение бутиллития к пирролину **41b**. Процесс завершался за 1-1.5 ч, образующийся с высо-

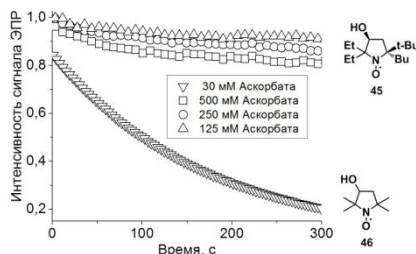
ким выходом пространственно затрудненный гидроксамин окислялся в радикал кислородом воздуха.



Полученный пирролидинон-N-оксил **44** попытались модифицировать по карбонильной группе. Однако этот НР не вступал в большинство реакций, типичных для карбонильных соединений что очевидно, связано с низкой пространственной доступностью карбонильной группы. Единственное превращение, которое удалось провести - это восстановление ПНР **44** боргидридом натрия в соответствующее 3-гидрокси-производное **45**. Восстановление происходило стереоселективно, что было подтверждено данными ВЭЖХ и рентгеноструктурного анализа соединения **45**.

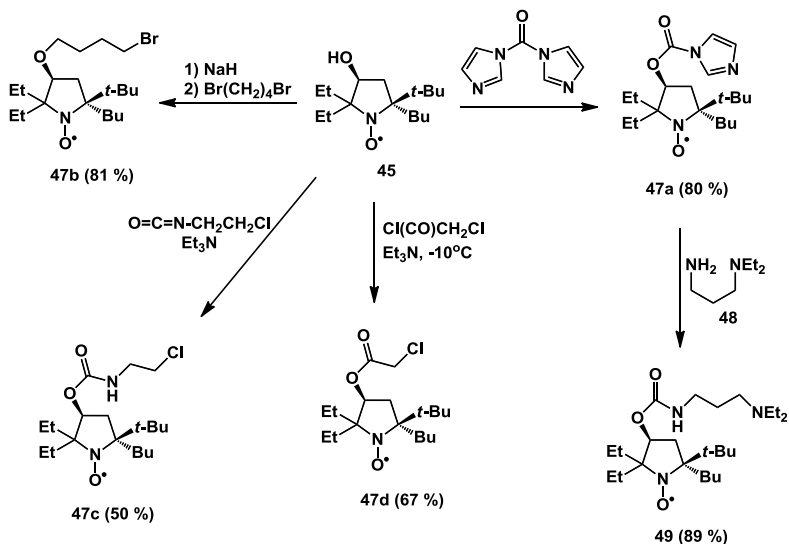


Исследования ПНР **45**, проведенные в ИХКиГ СО РАН и Государственном Университете Огайо (США), показали, что этот радикал обладает очень высокой устойчивостью к восстановлению. Так, скорость взаимодействия НР **45** с аскорбатом ( $k_{\text{red}} = 0.005 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ ) в 40 раз меньше, чем наблюдаемая для его тетраметил-замещенного аналога **46** ( $k_{\text{red}} = 0.2 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ ). Обработка ПНР **45** даже 5000-кратным мольным избытком аскорбата (при концентрации радикала 0.1 мМ) понижает интенсивность сигнала в спектре ЭПР лишь на 20 % в течение часа, затем концентрация радикала выходит на плато и меняется очень медленно. Радикал **45** также продемонстрировал исключительно высокую устойчивость к восстановлению в гомогенатах тканей и изолированных органах лабораторных животных.



Кинетика восстановления нитроксильных радикалов **45** и **46** аскорбатом натрия

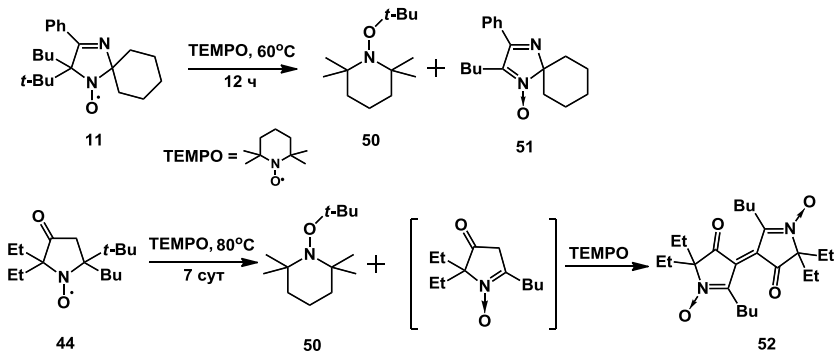
Соединение **45** легко поддавалось модификации по 3-гидроксильной группе, что позволило получить набор спиновых меток **47a-d** на его основе. На примере взаимодействия одного из производных - **47a** с диамином **48** была показана его способность легко реагировать с первичными аминами, образуя соответствующие уретаны, т.е. действовать, как метка.



**Исследование термической стабильности пространственно затрудненных нитроксильных радикалов с *tert*-бутильным заместителем в ближайшем окружении нитроксильной группы**

При изучении свойств ПНР **11** и **44**, содержащих *tert*-бутильную и бутильную группы при одном атоме углерода, была отмечена необычная термическая неустойчивость этих соединений. Так, уже при 60-80°C интенсивность сиг-

нала ЭПР упомянутых радикалов быстро снижалась. Превращение было изучено при нагревании соответствующих ПНР в вакууме с 2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-оксидом (TEMPO). После завершения разложения в обоих случаях были получены 2 продукта, один из которых представлял собой 1-*трет*-бутокси-2,2,6,6-тетраметилпиперидин **50**, а второй - гетероциклический бутилнитрон. При деструкции НР **44** вместо соответствующего пирролинон-N-оксида был выделен димер этиленового типа **52**, очевидно, образующийся при окислении упомянутого пирролина под действием TEMPO.



Образование *трет*-бутокси-производного **50** свидетельствовало о протекании разложения с отрывом *трет*-бутильного радикала, то есть по механизму обратному спиновому захвату. Подобные превращения НР в столь мягких условиях наблюдались нами впервые.

## ВЫВОДЫ

1. Получен большой набор новых пространственно затруднённых нитроксильных радикалов имидазолинового, имидазолидинового и пирролидинового рядов, в том числе спиновые зонды и метки для биомедицинских исследований, отличающиеся повышенной устойчивостью к восстановлению, и эффективные регуляторы радикальной полимеризации виниловых мономеров.

2. Показано, что построение на начальном этапе синтеза циклического кетонитрона, содержащего у атома углерода нитронной группы объёмный заместитель, не склонный к металлированию, позволяет использовать литийорганические соединения для введения второго объёмного заместителя к тому же атому углерода. Использование этого принципа позволяет с хорошими выходами получать нитроксильные радикалы разных типов с двумя объёмными заместителями у одного соседнего атома углерода.

3. Установлено, что пространственно затруднённые нитроксильные радикалы, содержащие бутильный и *трет*-бутильный заместители при одном и том же  $\alpha$ -атоме углерода склонны претерпевать деструкцию с отщеплением



*трет*-бутильной группы и образованием соответствующего бутилнитрона, в случае если образующийся нитрон содержит сопряженную систему двойных связей. Показано, что механизм термического распада этих нитроксидов включает гомолитическое отщепление *трет*-бутильного радикала, т.е., реакцию, обратную спиновому захвату.

4. На примере взаимодействия 3-гидроксиамино-3-этилпентанона-2 с триметилуксусным альдегидом и аммиаком обнаружено нетипичное направление реакции конденсации 1,2-гидроксиаминокетонов с альдегидами, приводящее к образованию производного 3,6-дигидро-2*H*-1,2,5-оксадиазина.

#### Основное содержание диссертации изложено в следующих работах:

1. Zubenko, D., Tsentalovich, Yu., 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. – V. 71. – N 16 – P. 6044-6052.

2. Zubenko, D., Kirilyuk, I., Roshchupkina, G., Zhurko, I., Reznikov, V., Marque, S.R.A., Bagryanskaya, E. 2,5-Dihydro-1*H*-imidazole-based nitroxides as prospective mediators in living radical polymerization // Helv. Chim. Acta. - 2006. - V. 89. - N 10. - P. 2341-2353.

3. Bagryanskaya, E., Bertin, D., Gignes, D., Kirilyuk, I., Marque, S. R., Reznikov, V., Roshchupkina, G., Zhurko I., Zubenko, D. Can the first addition of alkyl radicals play a role in the fate of NMP? // Macromol. Chem. Phys. – 2008. – V. 209. – N 13. – P. 1345-1357.

4. Edeleva, M.V., Zubenko, D.P., Zhurko, I.F., Kirilyuk, I.A., Marque, S.R.A., Gignes, D., Yguillaneuf, Y., Bagryanskaya, E.G. H-transfer reaction in imidazoline-, imidazolidine-, and pyrrolidine-based alkoxyamines: NMR study // J. Polym. Sci. Part A: Polymer Chemistry. – 2009. – V. 47. – N 23. – P. 6579-6595.

5. Колякина, Е., Лазарев, М., Павловская, М., Кирилук, И., Журко, И., Григорьев, И., Гришин, Д. Нитроксильные радикалы имидазолинового ряда как агенты псевдоживой полимеризации стирола // Изв. Акад. Наук. – 2010. – № 8. – С. 1519-1527 (Rus. Chem. Bull. – 2010. – V. 59. – N. 8. – P. 1556-1564).

6. Edeleva, M.V., Kirilyuk, I.A., Zhurko, I.F., Parkhomenko, D.A., Tsentalovich, Y.P., Bagryanskaya, E.G. pH-Sensitive C–ON bond homolysis of alkoxyamines of imidazoline series with multiple ionizable groups as an approach for control of nitroxide mediated polymerization // J. Org. Chem. – 2011. – V. 76. – N 14. – P. 5558-5573.

7. Tolstikov, S.E., Tretyakov, E.V., Gorbunov, D.E., Zhurko, I.F., Fedin, M.V., Romanenko, G.V., Bogomyakov, A.S., Gritsan, N.P., Mazhukin, D.G. Reaction of paramagnetic synthon, iithiated 4,4,5,5-tetramethyl-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-1-oxyl 3-oxide, with cyclic aldonitrones of the imidazole series // Chem. Eur. J. 2016. - V. 22. In press. DOI: 10.1002/chem.201602049.

**Результаты диссертации доложены на международных и отечественных конференциях:**

1. Kirilyuk, I.A., Roshchupkina, G.I., Zhurko, I.F., Reznikov, V.A., Bobko, A.A., Komarov, D.A., Khramtsov, V.V., Irtegorva, I.G., Grigor'ev, I.A. New nitroxide spin probes for biomedical research // 4-th International conference on nitroxide radicals: synthesis, properties and implications of nitroxides (SPIN-2005). Book of Abstracts. - September 20-24, 2005. - Novosibirsk, Russia. - P 15.

2. Журко, И.Ф., Кирилук, И.А., Григорьев, И.А. Синтез стабильных нитроксильных радикалов ряда 3-имидазолина и имидазолидина с объемными заместителями в положениях 2 и 5 гетероцикла // International Symposium on Advanced Science in Organic Chemistry (ASOC-2006). Abstracts. - June 26-30, 2006. - Sudak, Crimea. - C-058.

3. Bagryanskaya, E., Zubenko, D., Kirilyuk, I., Roshchupkina, G., Zhurko, I., Reznikov, V., Marque, S. R. A. Imidazoline and imidazolidine-based nitroxides as prospective mediators in living free radical polymerization // 5-th Asia-Pacific EPR/ESR Symposium (APES 2006). Book of abstracts. - August 24-27, 2006. - Novosibirsk, Russia. - OR 02., P. 42.

4. Grigor'ev, I.A., Kirilyuk, I.A., Bobko, A.A., Komarov, D.A., Irtegorva, I.G., Zhurko, I.F., Khramtsov, V.V. The development of new functional nitroxide probes for noninvasive ESR spectroscopy and imaging // A Joint Conference of the 12th In Vivo EPR Spectroscopy and Imaging and the 9th International Spin Trapping / Spin Labeling. Abstracts. - April 29-May 3, 2007. - Chicago, IL, USA. - P-28.

5. Кирилук, И.А., Бобко, А.А., Комаров, Д.А., Журко, И.Ф., Храмов, В.В., Григорьев, И.А. Пространственно-затрудненные нитроксильные радикалы для применения в биологии и медицине // Пятая национальная научно-практическая конференция с международным участием «Активные формы кислорода, оксид азота, антиоксиданты и здоровье человека». Материалы конференции. - 18-22 сентября 2007. - Смоленск, Россия. - С.43-45.

6. Kirilyuk, I.A., Bobko, A.A., Komarov, D.A., Zhurko, I.F., Gritsan, N.P., Semenov, S.V., Khramtsov, V.V., Bagryanskaya, E.G., Grigor'ev, I.A. Studies of nitroxides with bulky substituents at  $\alpha$ -carbons of nitroxide group // SPIN 2008. 5-th International conference on nitroxide radicals. Book of abstracts. - September 7-11, 2008. - Ancona, Italy. - S11.

7. Zhurko, I.F., Kirilyuk, I.A., Komarov, D.A., Bobko, A.A., Khramtsov, V.V., Grigor'ev, I.A. Synthesis of pyrrolidine nitroxides with bulky substituents in positions 2 and 5 of the heterocycle // SPIN 2008. 5-th International conference on nitroxide radicals. Book of abstracts. . - September 7-11, 2008. - Ancona, Italy. - P60.

8. Журко, И.Ф. Металлорганические соединения в синтезе пространственно затрудненных нитроксильных радикалов // Сборник тезисов Fifth Interna-

tional Conference on Organic Chemistry for Young Scientists (InterYCOS 2009). - June 21–28, 2009. - St. Petersburg, Russia. - 1-13, P.48-49.

9. Журко, И.Ф. Реакции 2*H*- и 4*H*-имидазол-N-оксидов с металлорганическими соединениями в синтезе пространственно затрудненных нитроксильных радикалов ряда имидазолина // XII молодежная конференция по органической химии. Сборник материалов конференции. - 7-11 декабря 2009. - Иваново, Россия. - С. 83-86.

10. Edeleva, M.V., Morozov, S.V., Kirilyuk, I.A., Zhurko, I.F., Bertin, D., Gigmès, D., Guillaneuf, Y., Marque, S.R.A., Bagryanskaya, E.G. Hydrogen transfer reaction during initiation of nitroxide mediated radical polymerization: NMR study // Meeting on Controlled Radical Polymerizations "Controlled/Living Radical Polymerizations: Latest Trends in Synthesis, Characterization and Industrial Applications" (CRP Meeting 2009). Book of Abstracts. - September 17-18, 2009. - Ol Fosse d'Outh, Houffalize, Belgium. - P24.

11. Edeleva, M.V., Morozov, S.V., Kirilyuk, I.A., Zhurko, I.F., Bertin, D., Gigmès, D., Guillaneuf, Y., Marque, S.R.A., Bagryanskaya, E.G. Hydrogen transfer reaction during initiation of nitroxide mediated radical polymerization // European Polymer Congress (EPF'09). Book of Abstracts. - July 12-17, 2009. - Graz, Austria. - P. 271, PC3-171.

12. Efimova, O.V., Zhurko, I.F., Kirilyuk, I.A., Grigor'ev, I.A., Khramtsov, V.V. EPR studies of intramitochondrial localization of new mitochondria-targeted nitroxides // EPR 2010. A Joint Conference of the 14th In Vivo ESR/EPR Spectroscopy & Imaging and the 11th International EPR Spin Trapping/Spin Labeling. Abstracts. - May 2 – 6, 2010. - San Juan, Puerto Rico. - P-8.

13. Kirilyuk, I.A., Zhurko, I.F., Trofimov, D.G., Grigor'ev, I.A. Molecular design of pH-sensitive spin probes for biomedical research // International Conference "Current Topics in Organic Chemistry" (CTOC-2011). Abstracts of Papers. - June 6-10, 2011. - Novosibirsk, Russia. - P. 28. П 200(10).

14. Edeleva, M.V., Zhurko, I.F., Parkhomenko, D.A., Kirilyuk, I.A., Bagryanskaya, E.G. Complexation and protonation induced adjustment of kinetics parameters of nitroxide mediated polymerization (NMP) // International Conference "Current Topics in Organic Chemistry" (CTOC-2011). Abstracts of Papers. - June 6-10, 2011. - Novosibirsk, Russia. - P. 71. У 100.

15. Edeleva, M.V., Kirilyuk, I.A., Zhurko, I.F., Morozov, D.A., Bagryanskaya, E.G. New sterically hindered nitroxides as efficient mediators in nitroxide mediated polymerization (NMP) of methacrylic monomers // International Conference "Current Topics in Organic Chemistry" (CTOC-2011). Abstracts of Papers. - June 6-10, 2011. - Novosibirsk, Russia. - P. 109.

16. Edeleva, M.V., Kirilyuk, I.A., Zhurko, I.F., Parkhomenko, D.A., Tsentlovich, Y.P., Bagryanskaya, E.G. pH-Controlled C-ON bond homolysis of

alkoxyamines of imidazoline series with multiple ionizable groups. A new approach for nitroxide mediated polymerization // 6th Conference on Synthesis, Properties and Implications of Nitroxides, SPIN 2011. Abstracts of Papers. - September 26-29, 2011. - Marseille, France. - P. 90.

17. Еделева, М., Никитин, С., Журко, И., Пархоменко, Д., Кирилюк, И., Багрянская, Е. Влияние комплексобразования на константы скорости гомолиза алкоксиаминов – инициаторов радикальной контролируемой полимеризации // Сборник тезисов Всероссийской молодежной научной конференции «Актуальные проблемы органической химии». - 9-14 июля 2012. - Новосибирск, Россия. - С. 59, (150).

18. Edeleva, M. V., Nikitin, S. V., Zhurko, I. F., Parkhomenko, D.A., Kirilyuk, I. A., Bagryanskaya, E. G. Complexation induced adjustment of kinetics parameters of nitroxide mediated polymerization (NMP) // Abstracts of the VIII-th International Voevodsky Conference Physics and Chemistry of Elementary Chemical Processes. - 15-19 July 2012. - Akademgorodok, Novosibirsk, Russia. - PSI-15, P. 131, (200).

19. Kirilyuk, I.A., Morozov, D.A., Zhurko, I.F., Polienko, Yu.F., Bobko, A.A., Komarov, D.A., Semenov, S.V., Strizhakov, R.K., Bagryanskaya, E.G., Khramtsov, V.V., Grigor'ev, I.A. Syntheses and redox properties of sterically shielded nitroxides of imidazoline, imidazolidine, pyrroline and pyrrolidine series // «IXth International Workshop on EPR in Biology and Medicine». Abstracts. - October 7-10, 2013. - Krakow, Poland. - P. 64 Y100.

20. Parkhomenko, D.A., Edeleva, M.V., Kirilyuk, I.A., Kiselev, V.G., Zhurko, I.F., Bagryanskaya, E.G. et al pH-sensitive nitroxides of imidazoline series with multiple ionisable groups as a novel mediators for Nitroxide mediating polymerization // Thesis book of the 3rd congress "Frontiers in Polymer Science". - May 21-23 2013. - Sitges, Spain. - P 2.89.

21. Kirilyuk, I.A., Trofimov, D.G., Zhurko, I.F., Grigor'ev, I.A. Nitroxide ph-sensitive spin labels and spin probes: recent advances and prospects // VII International Conference on Nitroxide Radicals (SPIN-2014). - September 14-20, 2014. - Zelenogradsk, Russia. - P.45.

22. Kirilyuk, I.A., Morozov, D.A., Zhurko, I.F., Polienko, Yu.F., Bobko, A.A., Komarov, D.A., Semenov, S.V., Strizhakov, R.K., Bagryanskaya, E.G., Khramtsov, V.V., Grigor'ev, I.A. Sterically shielded nitroxides of imidazoline, imidazolidine, pyrroline and pyrrolidine series // The 8th Russian-Japanese Workshop on Open Shell Compounds and Molecular Spin Devices. Book of Abstracts. - September 29 - October 2, 2014. - Kazan, Russia. - IPM-4, P.4.

23. Zhurko, I.F., Kirilyuk, I.A., Morozov, D.A. Reactions of organometallic compounds with cyclic nitrones in the synthesis of sterically shielded nitroxides // III International Scientific Conference "Chemistry in the Federal Universities". Proceedings Papers. - November 1-5, 2015. - Ekaterinburg, Russia. - P. 161-164.

24. Zhurko, I.F., Kirilyuk, I.A., Komarov, D.A., Bobko, A.A., Khramtsov, V.V., Grigor'ev, I.A. New sterically shielded pyrrolidine nitroxide spin labels for in-cell structural measurements // International School for Young Scientists. Magnetic Resonance and Magnetic Phenomena in Chemical and Biological Physics. Book of Abstracts. - September 4-8, 2016. - Akademgorodok, Novosibirsk, Russia. - O17, P. 47.

25. Dobrynin, S.A., Kuprikova, N.M., Morozov, D.A., Polienko, Yu.F., Trofimov, D.G., Zhurko, I.F., Kirilyuk, I.A. Advances in nitroxides chemistry and new opportunities in biophysical research and structural biology // International School for Young Scientists. Magnetic Resonance and Magnetic Phenomena in Chemical and Biological Physics. Book of Abstracts. - September 4-8, 2016. - Akademgorodok, Novosibirsk, Russia. - L08, P. 14.

Подписано в печать 7.10.2016.

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

Тираж 100 экз.

---

Отпечатано полиграфической компанией «Алекспресс», ИП Малыгин А.Н.  
630090, Новосибирск, пр. ак. Лаврентьева, 6/1 Тел. (383) 217-43-46 E-mail:  
[copy@alexpress.ru](mailto:copy@alexpress.ru)