

РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУК  
СИБИРСКОЕ ОТДЕЛЕНИЕ  
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ  
НОВОСИБИРСКИЙ ИНСТИТУТ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ  
ИМ. Н.Н. ВОРОЖЦОВА

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/

**Диссертация**

на соискание ученой степени кандидата химических наук

Научный руководитель:

к.х.н., доцент

Кирилюк Игорь Анатольевич

Новосибирск - 2016

## Оглавление

<b>Введение .....</b>	<b>5</b>
 <b>Глава 1 Синтез пространственно затрудненных нитроксильных радикалов (литературный обзор) .....</b>	 <b>9</b>
 <b>1.1 Методы формирования пространственно затрудненного нитроксильного фрагмента .....</b>	 <b>10</b>
<b>1.1.1 Окисление пространственно затрудненных гидроксиаминов .....</b>	<b>12</b>
<b>1.1.2 Окисление пространственно затрудненных аминов .....</b>	<b>14</b>
<b>1.2 Синтез предшественников пространственно затрудненных нитроксильных радикалов. Нитроксиды, полученные на их основе .....</b>	<b>19</b>
<b>1.2.1 Получение предшественников пространственно затрудненных нитроксильных радикалов через формирование связи C-N .....</b>	<b>19</b>
<b>1.2.1.1 Взаимодействие нитрозосоединений с нуклеофилами .....</b>	<b>19</b>
<b>1.2.1.2 Присоединение радикальных агентов к нитрозосоединениям или оксидам азота (спиновый захват) .....</b>	<b>20</b>
<b>1.2.1.3 Методы, включающие реакции конденсации .....</b>	<b>22</b>
<b>1.2.1.3.1 Пиперидины .....</b>	<b>23</b>
<b>1.2.1.3.1.1 Преобразование цикла .....</b>	<b>33</b>
<b>1.2.1.3.2 Пиперазины и морфолины .....</b>	<b>36</b>
<b>1.2.1.3.3 Оксазолидины .....</b>	<b>40</b>
<b>1.2.1.3.4 3-Имидазолины, 3-имидазолин-3-оксиды, имидазолидины .....</b>	<b>43</b>
<b>1.2.2 Получение предшественников пространственно затрудненных нитроксильных радикалов через формирование связи C-C .....</b>	<b>49</b>
<b>1.2.2.1 Алкилирование 1-<i>трет</i>-бутил-2,6-диметилпиперидин-1,2,6- трикарбоксилата .....</b>	<b>49</b>
<b>1.2.2.2 Реакции лактамов с металлорганическими соединениями .....</b>	<b>51</b>
<b>1.2.2.3 Синтезы на основе нитронов .....</b>	<b>53</b>
<b>1.2.2.3.1 Взаимодействие нитронов с радикальными агентами (спиновый захват) .....</b>	<b>53</b>
<b>1.2.2.3.2 Присоединение нуклеофила к катион-радикалу нитрона .....</b>	<b>54</b>

1.2.2.3.3 Синтезы с использованием реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения нитронов.....	55
1.2.2.3.4 Синтезы с использованием металлоорганических соединений.....	58
1.2.2.3.4.1 Ациклические нитроксильные радикалы .....	60
1.2.2.3.4.2 Пиперидины: взаимодействие 2,6-ди- <i>трет</i> -бутил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-1-оксида с магниорганическими соединениями.....	63
1.2.2.3.4.3 Имидазолины и имидазолидины.....	64
1.2.2.3.4.4 Пирролидины.....	67
 Глава 2 Синтез пространственно затрудненных нитроксильных радикалов ряда 3-имидазолина на базе 2 <i>H</i> -имидазол-1-оксидов .....	76
 Глава 3 Синтез пространственно затрудненных нитроксильных радикалов ряда имидазолидина.....	89
 Глава 4 Синтез алкоксиаминов - потенциальных регуляторов радикальной контролируемой полимеризации на базе полученных пространственно затрудненных нитроксильных радикалов.....	97
 Глава 5 Синтез пространственно затрудненных нитроксильных радикалов ряда 3-имидазолина на базе 4 <i>H</i> -имидазол-3-оксидов .....	104
 Глава 6 Синтез пространственно затрудненных нитроксильных радикалов ряда пирролидина.....	112
 Глава 7 Исследование термической стабильности пространственно затрудненных нитроксильных радикалов с <i>трет</i> -бутильным заместителем в ближайшем окружении нитроксильной группы .....	126
 Глава 8 Экспериментальная часть.....	129
8.1 Синтез пространственно затрудненных нитроксильных радикалов ряда 3-имидазолина на базе 2 <i>H</i> -имидазол-1-оксидов .....	130
8.2 Синтез пространственно затрудненных нитроксильных радикалов ряда имидазолидина.....	147

8.3 Синтез алкоксиаминов - потенциальных регуляторов радикальной контролируемой полимеризации на базе полученных пространственно затрудненных нитроксильных радикалов.....	156
8.4 Синтез пространственно затрудненных нитроксильных радикалов ряда 3-имидазолина на базе 4 <i>H</i> -имидазол-3-оксидов .....	165
8.5 Синтез пространственно затрудненных нитроксильных радикалов ряда пирролидина.....	174
8.6 Исследование термической стабильности пространственно затрудненных нитроксильных радикалов с <i>трет</i> -бутильным заместителем в ближайшем окружении нитроксильной группы .....	185
Выводы.....	187
Список сокращений и условных обозначений .....	188
Список цитируемой литературы.....	189
Приложение 1 .....	207
Приложение 2 .....	216
Приложение 3 .....	217
Приложение 4 .....	219
Приложение 5 .....	229

## Введение

Нитроксильные радикалы (нитроксиды, НР) – наиболее распространённый класс стабильных органических радикалов. Небольшие молекулы нитроксидов с легко варьлируемой структурой обладают уникальными свойствами, обеспечивающими многообразие и постоянное увеличение способов их применений. Уже многие годы НР успешно применяются во многих областях науки и техники. Но и сегодня такие сферы использования НР, как биофизические исследования или химия полимеров, продолжают динамично развиваться, демонстрируя, что потенциал этих соединений далеко не исчерпан.

В биофизике НР используются для изучения строения и механизмов взаимодействия сложных биомолекул и исследования процессов, обеспечивающих различные аспекты жизнедеятельности клеток. Развитие физических методов исследования на основе низкочастотного ЭПР и эффекта Оверхаузера открывает новые возможности для неинвазивного изучения живых объектов и диагностики при помощи парамагнитных молекулярных зондов [1, 2, 3]. Однако широкое применение НР в этой сфере осложняется их восстановлением в диамагнитные продукты (гидроксиамины) под действием биогенных антиоксидантов и ферментативных систем [4, 5].

В основе использования НР в химии полимеров лежит их способность обратимо реагировать с короткоживущими С-центрированными радикалами. Проведение радикальной полимеризации виниловых мономеров в присутствии НР приводит к обратимому захвату радикалов растущих полимерных цепей с образованием макроалкоксоаминов. В результате концентрация растущих цепей понижается до необходимого минимума, что существенно снижает вклад процессов рекомбинации (необратимого обрыва цепи) и позволяет получать полимеры более высокого качества с узким распределением по молекулярной массе [6, 7]. Более того, полученные полимеры, как правило, имеют структуру макроалкоксоамина, что позволяет реиницировать полимеризацию в присутствии другого мономера и получать блок-сополимеры регулярного строения. Уникальные свойства последних, например, способность к самоорганизации в наноструктуры, делают их перспективной основой для создания высокотехнологичных материалов [8, 9].

Развитие упомянутых выше областей науки порождает постоянную потребность в новых производных НР и, соответственно, неослабевающий интерес к синтезу новых нитроксидов, 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 «стерически защищённых» (sterically shielded) или «пространственно затруднённых» (sterically hindered) нитроксильных радикалов (ПНР). Указанная структурная особенность придаёт этим радикалам ряд полезных свойств. В частности, значительно увеличивает устойчивость НР к восстановлению в диамагнитные соединения, протекающему в биологических образцах [10, 11, 12, 13], преумножая перспективы применения ПНР в биофизических исследованиях *in vivo* и в медицине. С другой стороны, снижение пространственной доступности нитроксильной группы меняет положение равновесия в обратимой реакции НР с короткоживущими С-центрированными радикалами, что позволяет использовать ПНР в контролируемой радикальной полимеризации виниловых мономеров при более низкой температуре, расширить область применения этих регуляторов и улучшить характеристики получаемых полимеров и блок-сополимеров [6, 7, 14].

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 (ПНР) представляется весьма актуальной задачей.

**Целью данной работы** являлась разработка методов синтеза нитроксильных радикалов ряда 3-имидазолина, имидазолидина и пирролидина, содержащих несколько объёмных алкильных заместителей в положениях 2 и 5 гетероцикла. **Основной задачей** было получение набора новых производных, обладающих более выигрышными характеристиками в сравнении с известными регуляторами радикальной полимеризации, спиновыми метками и зондами, в том числе чувствительными к изменениям pH.

Методология синтеза ПНР рассмотрена в главе 1 (литературной обзор). Согласно литературным данным, объёмные заместители могут быть введены в структуру НР как на стадии построения гетероцикла, так и при последующих превращениях.

В данной работе в качестве основного **метода** достижения поставленной цели выбраны реакции циклических нитронов - производных пирролина, 2*H*- и 4*H*-имидазола с металлоорганическими соединениями. Несмотря на то, что этот метод имеет определенные ограничения, он позволяет использовать единый подход для синтеза набора различных производных. Метод дает возможность варьировать размер заместителей, что особенно важно для исследования структурных факторов, влияющих на эффективность применения НР в тех или иных областях. Кроме того, в НИОХ СО РАН разработаны удобные способы получения исходных циклических нитронов и выбранный метод позволяет использовать это преимущество.

В результате исследования реакций *2H*-имидазол-1-оксидов с реактивами Гриньяра (Глава 2) синтезирован набор новых 4-фенил-3-имидазолин-1-оксидов с различными объёмными заместителями в положениях 2 и 5, выявлены ограничения этого метода. Обнаружено, что введение на начальном этапе синтеза объёмного заместителя, не склонного к металлированию, к атому углерода нитронной группы позволяет в дальнейшем использовать более нуклеофильные литийорганические соединения для введения второго объёмного заместителя к тому же атому, в результате чего с хорошим выходом могут быть получены сильно затрудненные НР. Эта находка была успешно использована для получения новых НР из нитронов другого строения – производных *4H*-имидазол-3-оксида (Глава 5) и 3,4-дигидро-*2H*-пиррол-1-оксида (Глава 6).

На начальном этапе синтеза ПНР на основе *4H*-имидазол-3-оксидов обнаружена нетипичная конденсация 1,2-гидроксиаминокетонов с альдегидами в присутствии аммиака, приводящая к образованию производного 3,6-дигидро-*2H*-1,2,5-оксадиазина.

На примере получения ПНР ряда имидазолидина исследованы особенности и ограничения применения классических схем синтеза НР, 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  $pK$  (~ 6).

В результате проведенных работ синтезирована серия ПНР ряда 3-имидазолина, представляющих интерес в качестве спиновых зондов и регуляторов радикальной полимеризации, а также несколько пространственно затрудненных спиновых меток и зондов имидазолидинового и пирролидинового ряда. Пространственно затрудненный пирролидин-1-оксил, послуживший основой для создания спиновых меток, продемонстрировал чрезвычайно высокую устойчивость к восстановлению в модельных системах, гомогенатах тканей и изолированных органах. В числе полученных соединений имеются радикалы с  $pH$ -зависимыми спектрами ЭПР, которые могут использоваться как пространственно затрудненные  $pH$ -чувствительные спиновые зонды, например, имидазолиновый НР с  $pK$  6.49 и имидазолидиновые НР с  $pK$  ~ 6.

Некоторые из полученных ПНР были переданы американским партнёрам из Государственного университета штата Огайо (Коламбус, США) и Университета Вандербилт (Тенесси, США) для проведения совместных исследований направленных на разработку новых способов диагностики и терапии онкологических заболеваний.

Было обнаружено, что ПНР, содержащие бутильный и *трет*-бутильный заместители у одного атома углерода термически неустойчивы. Исследование механизма этого превращения (Глава 7) показало, что при нагревании необычно легко происходит гомолиз С-С связи с

отщеплением *tert*-бутильного радикала с образованием соответствующего  $\alpha$ -бутилнитрона (реакция обратная спиновому захвату).

На основе полученных ПНР ряда имидазолина и имидазолидина были синтезированы алкоксиамины (Глава 4). Набор полученных ПНР и соответствующих алкоксиаминов был передан для исследования полимеризации в МТЦ СО РАН и НИИ химии Нижегородского государственного университета, что позволило в дальнейшем определить константы скорости гомолиза С-О связи, и оптимизировать условия контролируемой полимеризации с участием полученных НР. Среди переданных соединений обнаружены эффективные регуляторы полимеризации стирола, метилметакрилата и акриламида (в водном растворе), позволяющие получить полимеры с низкой полидисперсностью.

Полученные в ходе диссертационного исследования результаты представлены на всероссийских и международных конференциях и школах, в том числе: 4-th International conference on nitroxide radicals: synthesis, properties and implications of nitroxides (SPIN 2005), Novosibirsk (Russia), september 20-24, 2005; 5-th International conference on nitroxide radicals (SPIN 2008), Ancona (Italy), september 7-11, 2008; XII молодежной конференции по органической химии, Иваново (Россия), 7-11 декабря, 2009.

По материалам диссертации опубликовано 8 статей в российских и международных журналах, а также 25 тезисов докладов.

Вся экспериментальная работа выполнена автором в Лаборатории азотистых соединений НИОХ СО РАН.

Автор выражает искреннюю благодарность сотрудникам ЛФМИ и ЛМА НИОХ СО РАН за предоставленные спектральные и аналитические данные, доказывающих строение всех синтезированных в ходе работы соединений, а также Комарову Д.А и Глазачеву Ю.И. (ИХКиГ СО РАН) за запись спектров ЭПР, определение  $pK$ ,  $\Delta a_N$  (кислотно-основное титрование) и констант скорости восстановления полученных НР аскорбиновой кислотой.

Автор особо благодарит Кирилюка Игоря Анатольевича за чуткое руководство, всестороннюю поддержку при выполнении экспериментальной работы и написании диссертации и поддержание боевого духа.

Автор также благодарит всех сотрудников ЛАС НИОХ СО РАН за перманентную готовность оказать любую требуемую помощь и создание особой атмосферы, в которой хочется плодотворно работать и просто жить.

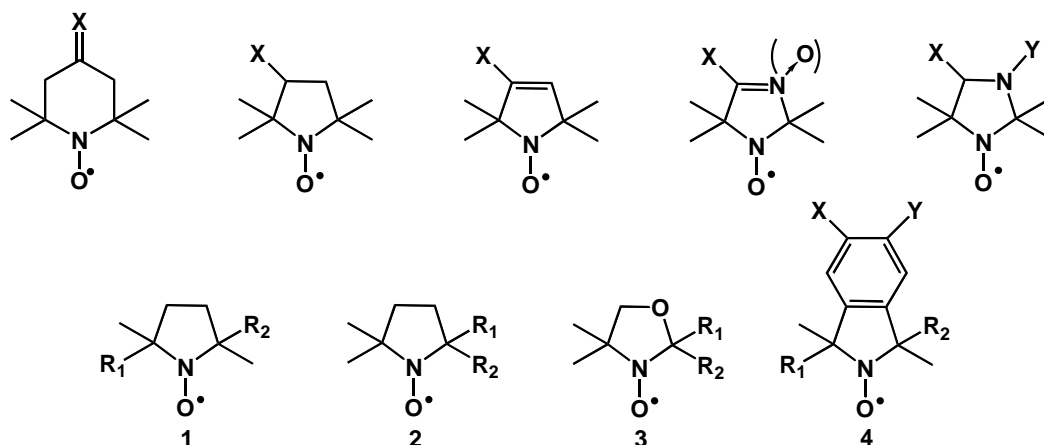


## Глава 1 Синтез пространственно затрудненных нитроксильных радикалов (литературный обзор)

Подавляющее большинство известных на сегодняшний день НР содержит метильные группы у атомов углерода, соседних с нитроксильным фрагментом (см., например, рисунок 1). Подобный минималистский вариант окружения нитроксильной группы позволяет добиться сочетания малых размеров молекулы, простого спектра ЭПР и достаточно высокой устойчивости при относительной простоте синтеза. Благодаря этим особенностям именно такие НР оказались наиболее востребованы в прикладных исследованиях. В последние годы, однако, наблюдается всплеск интереса к нитроксильным радикалам, содержащим более объёмные заместители в ближайшем окружении группы N-O $\cdot$ . Здесь и далее под термином «объёмные заместители» мы будем понимать любые группы большие, чем метильная. Установлено, что увеличение объема заместителей всего лишь на один атом углерода приводит к существенному изменению свойств НР, резко повышая их привлекательность для многих исследователей.

На сегодняшний день известно много подходов к синтезу стабильных НР различной структуры. Наиболее полно в литературе представлены данные по синтезу тетраметил-замещенных циклических НР, а также НР с двумя метильными группами и парой более объёмных заместителей у атомов углерода, соседних с нитроксильной группой (например, см. обзоры [3, 15]). Самые распространенные типы таких НР изображены на рисунке 1. Синтетические подходы к НР типа 1-4 не имеют принципиальных отличий от подходов к аналогичным тетраметил-замещенным соединениям и по этой причине в данном обзоре рассматриваться не будут, за исключением отдельных случаев, когда это представляется целесообразным автору.

Для производных с большим, чем 2, числом объёмных заместителей при нитроксильной группе упомянутые методы синтеза имеют определённые ограничения и зачастую вообще не позволяют получать целевые НР с удовлетворительными выходами. В связи с этим, данный обзор представляет собой попытку систематизации известных подходов к синтезу НР с нитроксильным фрагментом, затрудненным 3-мя или 4-мя объёмными заместителями у соседних атомов углерода, и анализа возможностей и ограничений различных методов. Основное внимание будет уделено циклическим соединениям с 4-мя объёмными группами.



**Рисунок 1** Наиболее распространенные классы стабильных НР

Рассматривая стратегические аспекты синтетической химии ПНР, следует, прежде всего, разделить создание собственно нитроксильной группы и построение её окружения (скелета молекулы). Первое – относительно простая задача, решение которой принципиально единообразно для всех НР. Второе – введение двух объемных заместителей (или объёмного циклического фрагмента) к соседнему(-им) с азотом атому(-ам) углерода – нетривиальная задача, решение которой представляет для нас наибольший интерес. Раздел 1.1 данного обзора посвящен особенностям формирования нитроксильной группы в условиях ограниченного стерическими факторами доступа к атому азота в предшественниках ПНР. В разделе 1.2 рассмотрены известные подходы к синтезу ПНР, сделан акцент на способах построения скелета прямых предшественников нитроксидов и методах введения объемных заместителей.

## 1.1 Методы формирования пространственно затрудненного нитроксильного фрагмента

Формирование нитроксильной группы может происходить следующими способами (см. схему 1):

- 1) термолиз алкоксиаминов;
- 2) окисление дизамещенных гидроксиаминов;
- 3) окисление вторичных или третичных аминов;
- 4) взаимодействие высокореакционноспособных аминильных радикалов с кислородом;
- 5) присоединение нуклеофила к катион-радикалу нитрона;
- 6) присоединение радикальных агентов к нитронам, нитрозосоединениям или оксидам азота (спиновый захват).

Фактически, для препаративного получения ПНР актуального строения широко применяются только способы 1-3.

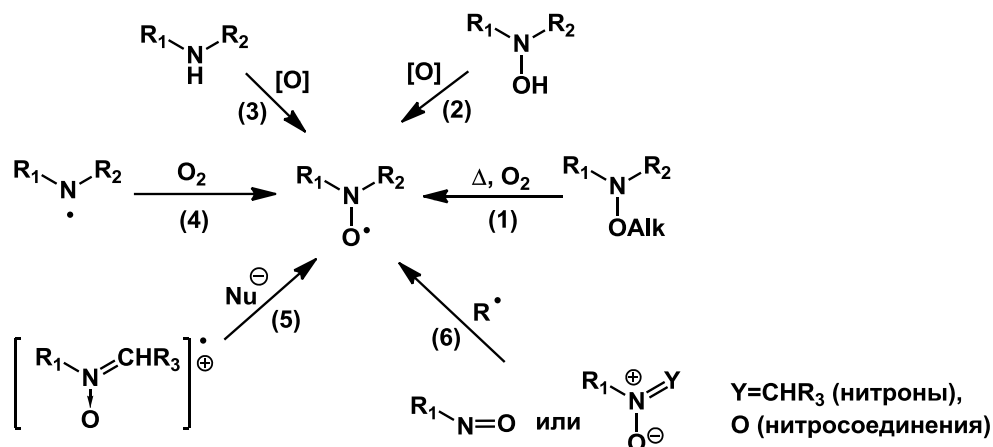


Схема 1

В ряде случаев в качестве предшественников НР бывает удобно использовать соответствующие алкоксиамины (способ 1). Это связано со способностью алкоксиаминов к обратимому гомолитическому распаду по связи С-О. При нагревании их на воздухе образующийся алкильный радикал необратимо связывается кислородом, освобождая НР. Эта реакция используется в синтезе ПНР, например, в тех случаях, когда для построения скелета молекулы требуется использование сильно кислых сред, в которых нитроксиды неустойчивы (например, см. схему 2) [16]. Алкильный фрагмент в этом случае играет роль защитной группы для соответствующего НР. Однако синтетический потенциал описанного метода весьма ограничен и позволяет в основном проводить модификации имеющихся в молекуле функциональных групп, поскольку исходные алкоксиамины чаще всего получают из ранее сформированных ПНР. Та же способность к обратимому в отсутствие кислорода гомолитическому распаду обуславливает и применение алкоксиаминов в качестве источников иницирующих радикалов и НР в контролируемой радикальной полимеризации.

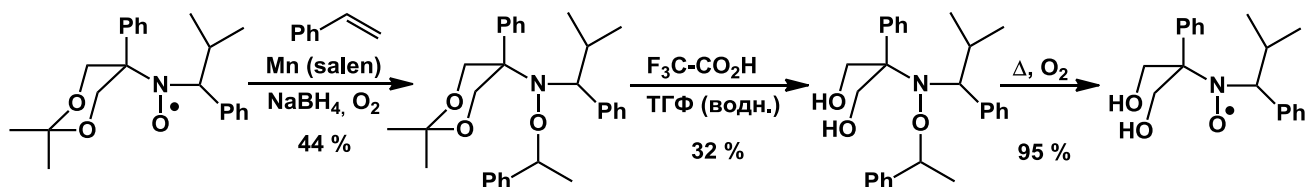


Схема 2

Важнейшим путем получения стабильных НР является окисление замещенных гидроксиаминов и аминов (способы 2 и 3). Окисление неполностью замещенных исходных соединений за редким исключением приводит к образованию нестабильных НР, которые диспропорционируют на нитрон и гидроксиамин (схема 3) [17].

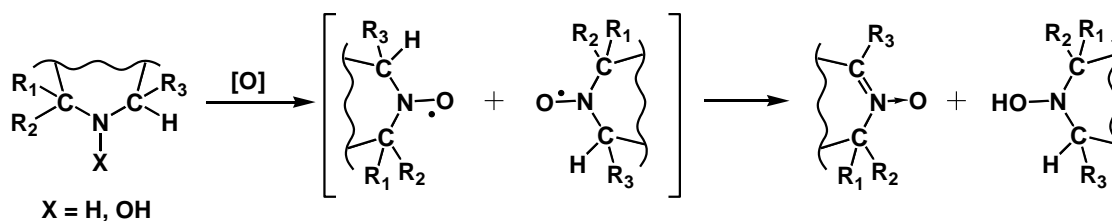


Схема 3

Большинство описанных в литературе методов синтеза ПНР включает окисление соответствующих аминов или гидроксиаминов на финальной стадии. Поэтому окислительные методы (2) и (3) формирования пространственно затрудненного нитроксильного фрагмента будут рассмотрены более подробно. Для удобства, амины и гидроксиамины, содержащие заместители, более объемные, чем метильные, при соседних атомах углерода, мы будем называть пространственно затрудненными аминами (ПА) и гидроксиаминами (ПГА).

В отличие от нитроксидов аминильные радикалы с двумя алкильными заместителями не стабилизированы и очень высокореакционноспособны. В присутствии кислорода они, в большинстве случаев, превращаются в соответствующие НР (способ 4) [18]. Исходные радикалы как правило генерируют фотохимически *in situ*. Этот подход имеет большое значение для спектроскопических исследований с использованием ЭПР, и удобен для генерирования НР, меченных изотопом кислорода  $^{17}\text{O}$ . Однако какого-либо значения для препаративного синтеза стабильных НР метод не имеет, и он никогда не применялся для получения нитроксидов интересующего нас строения.

В последних 2-х случаях (способы 5 и 6) образование нитроксильного фрагмента происходит одновременно с построением скелета молекулы. Таким образом, они являются оригинальными методами введения заместителей в ближайшее окружение нитроксильной группы, и представляется целесообразным рассматривать их в разделе 1.2 (см. с. 20, 53 и 54), посвященном конструированию скелета предшественников ПНР.

### 1.1.1 Окисление пространственно затрудненных гидроксиаминов

Окисление ПГА в НР, как правило, не вызывает затруднений.

Гидроксиамины превращаются в радикалы в мягких условиях под действием разнообразных окислителей: оксидов металлов ( $\text{PbO}_2$ ,  $\text{MnO}_2$ ,  $\text{HgO}_2$ ,  $\text{Ag}_2\text{O}$ ), нитритов,  $\text{KIO}_4$ ,  $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ ,  $\text{H}_2\text{O}_2$  и др. [17, 19]. Единственным ограничением при выборе окислителя является его способность к дальнейшему окислению НР в оксаммониевую соль и окислению других функциональных групп, присутствующих в соединении.

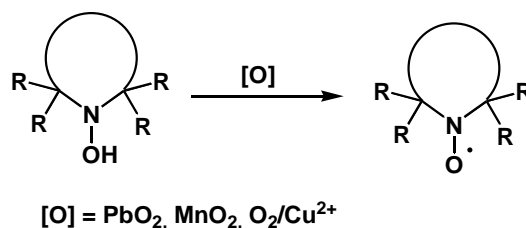


Схема 4

В синтезе ПНР наиболее часто используются PbO<sub>2</sub>, MnO<sub>2</sub> и кислород воздуха (схема 4) [17]. Многие исследователи предпочитают проводить окисление, продувая раствор гидроксиамина воздухом в присутствии солей меди (II). Ионы меди в этом процессе осуществляют перенос электронов от аниона гидроксиамина к кислороду (см. схему 5) [19]. Этот способ обеспечивает более мягкое окисление и лишен некоторых недостатков, свойственных другим окислителям. Например, ряд НР обладает способностью сорбироваться на поверхности мелкодисперсных диоксидов свинца или марганца, что осложняет выделение продукта реакции и приводит к снижению выхода.

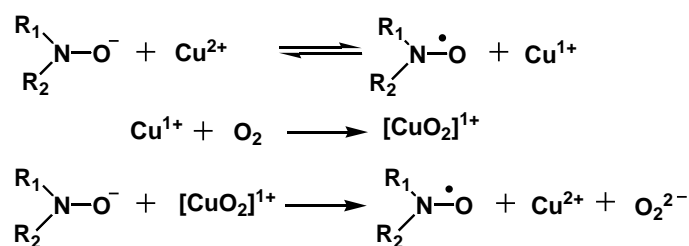


Схема 5

В случае если образующийся в ходе синтеза гидроксиамин обладает достаточно низким потенциалом окисления, что, в частности, характерно для гидроксиаминов с четырьмя объемными заместителями, его даже не удаётся выделить в чистом виде, поскольку он легко окисляется в соответствующий НР под действием кислорода воздуха. К примеру, ПГА **5** ряда пиперазина превращается в радикал **6** при перемешивании его эфирного раствора на воздухе в течение 3-х дней (схема 6) [20].

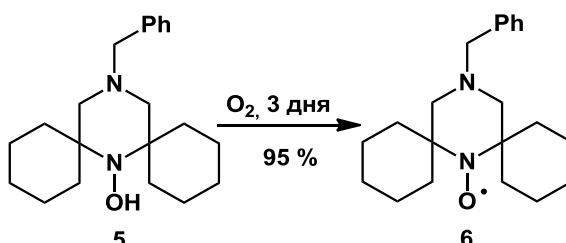


Схема 6

Однако по доступности ПГА сильно уступают аналогичным аминам. Это связано как с относительной лабильностью гидроксиламина и его органических производных, так и с осо-

бенностями реакционной способности NOH-группы, более чувствительной к стерическим ограничениям, чем аминогруппа, и способной реагировать по разным реакционным центрам.

### 1.1.2 Окисление пространственно затрудненных аминов

Препаративное значение в синтезе НР на базе ПА приобрели немногие окислители. Как правило, для этой цели используются перекисные соединения: пероксид водорода с катализатором, диметилдиоксиран, органические надкислоты. Наиболее часто для окисления вторичных аминов в НР применяется пероксид водорода в присутствии солей вольфрамовой кислоты (окислителем в этом случае является первольфрагат-ион) [21]. Другие неорганические катализаторы окисления перекисью водорода (молибдаты, ванадаты и пр.) не обеспечивают столь же мягкого и селективного окисления и поэтому не приобрели существенного значения.

В обзоре [19] описывается следующий механизм действия системы  $\text{H}_2\text{O}_2 - \text{Na}_2\text{WO}_4$  (схема 7-I):

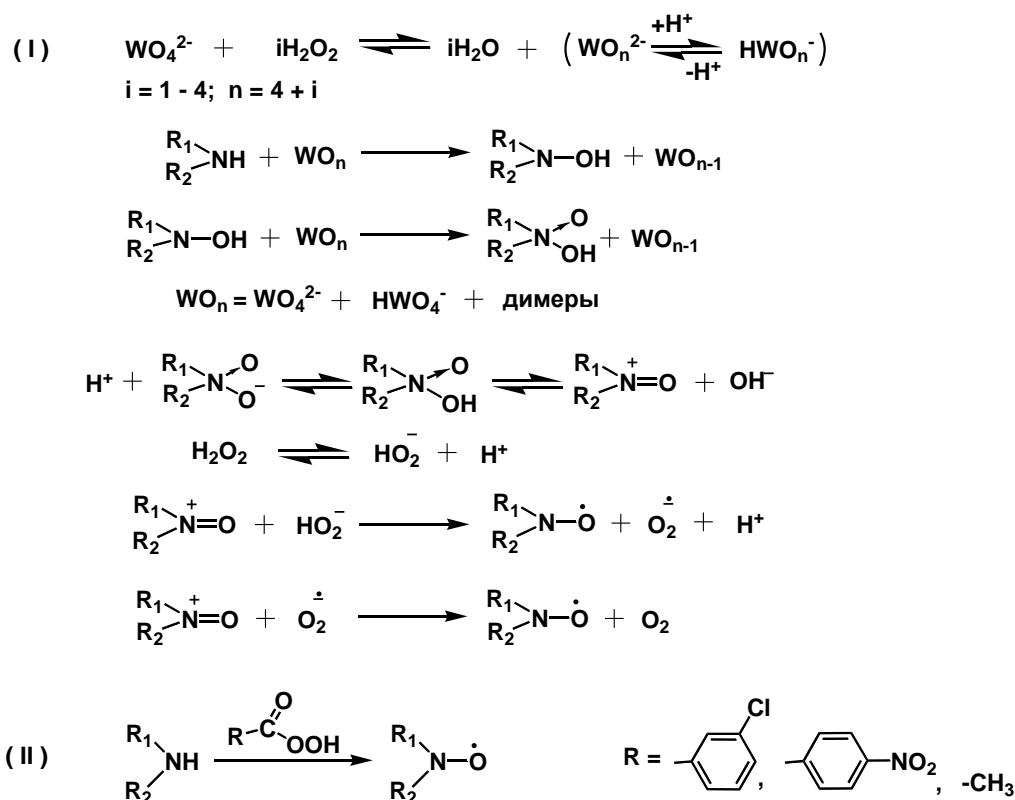


Схема 7

Первоначально вторичный амин превращается в соответствующий гидроксиамин, который затем претерпевает окисление до неустойчивой азотокиси гидроксиамина, и, далее, до оксаммониевой соли. Нитроксильная группа образуется при восстановлении оксаммониевой

соли пероксидом водорода. В свете предложенного механизма, низкие выходы НР, наблюдаемые в ряде случаев, могут быть связаны с нестабильностью соответствующих оксаммониевых солей, которые разлагаются с разрушением скелета молекулы. Окисление аминов надкислотами (схема 7-II), вероятно, происходит аналогичным образом [19].

Система  $\text{H}_2\text{O}_2\text{-Na}_2\text{WO}_4$  применяется для окисления ПА большинства распространенных классов, исключая некоторые случаи, которые будут рассмотрены в дальнейшем. Известен пример использования этой окислительной системы и для препаративного получения ПНР из третичных метиламинов (схема 8) [22].

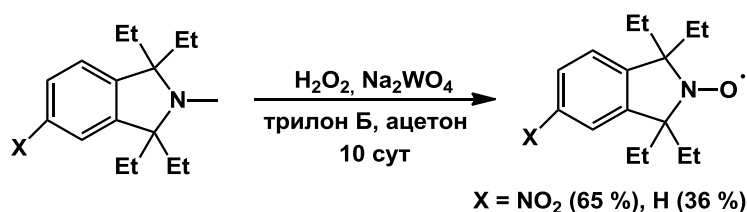
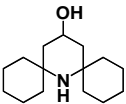
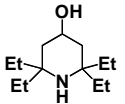
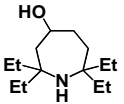
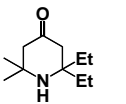
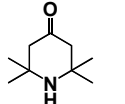


Схема 8

В таблице 1 приведены выходы некоторых НР ряда пиперидина и азепана в реакциях окисления соответствующих аминов системой  $\text{H}_2\text{O}_2 - \text{Na}_2\text{WO}_4$  в водно-спиртовых растворах. Представленные данные весьма противоречивы, что может свидетельствовать о высокой чувствительности реакции к внешним условиям и качеству реагентов. Можно также предположить, что на успешность окисления ПА в НР в определенной степени влияют электронные эффекты заместителей. К примеру, авторы работы [23] наблюдали почти трехкратное увеличение выхода соответствующего нитроксида при замене кето-группы в составе пиперидина **7** на гидроксильную (в **8**). Аналогичный эффект был отмечен и в работе [24] при окислении тетраэтил-замещенных производных пиперидина **9** и **10** и азепана **11** и **12**. Однако стерический фактор, очевидно, не оказывает ощутимого влияния на выходы. Так, при окислении однотипных производных **7**, **9**, **13**, **14** и **16**, отличающихся степенью пространственной доступности амино-группы, выходы НР за редким исключением составляют 80-90 %.

**Таблица 1** Выходы некоторых нитроксильных радикалов в реакциях окисления пиперидинов и азепанов системой  $\text{H}_2\text{O}_2 - \text{Na}_2\text{WO}_4$  в водно-спиртовых растворах

№	<b>7</b>	<b>9</b>	<b>11</b>	<b>13</b>	<b>15</b>
Структура амина					
Выход НР, %	50 [12], 29 [23], 0 [25], 83% [26]	86 [12], 87 [24], 65 [27]	41 [24]	84 [25]	85 [12]

№	8	10	12	14	16
Структура амина					
Выход НР, %	94 [23]	97 [24]	98 [24]	29 [24] 92[28]	70 [17], 85 [29]

Альтернативой системе  $\text{H}_2\text{O}_2\text{-Na}_2\text{WO}_4$  являются органические надкислоты. Чаще всего используются *m*-хлорнадбензойная (МСПВА), *n*-нитронадбензойная и надуксусная ( $\text{AcOOH}$ ) кислоты (схема 7-II). Реакции с ними проводят в неводных средах (хлороформе, хлористом метиле, диэтиловом эфире) [21], что, помимо прочего, дает возможность осуществлять окисление и в тех случаях, когда присутствие в системе воды по каким-либо причинам недопустимо. К примеру, только органические надкислоты могут быть использованы для окисления оксазолидинов, подверженных слишком быстрому гидролизу [30] (см. с. 40).

В ряде случаев окисление ПА в соответствующие ПНР представляет собой серьезную проблему, поскольку подобрать подходящую окислительную систему не удастся. К примеру, 2,2-дифенил-замещенный оксазолидин **17a**, полученный из камфена, не окисляется ни МСПВА, ни другими окислителями (диметилдиоксиран) [31] (схема 9-I). По мнению авторов работы [31], причиной такого поведения амина **17a** может быть стерическая недоступность атома азота. Однако другие примеры, описанные в той же работе, скорее противоречат такому предположению, нежели подтверждают его. Так, при окислении аналогичного 2-метил-2-фенил-замещенного амина **17b** НР образуется с выходом всего 14%, а данные ЯМР указывают на наличие в реакционной смеси соответствующего гидроксиамина. Вместе с тем, оксазолидин **17c**, содержащий две *изо*-бутильные группы (также достаточно объемные) дает НР с хорошим выходом (схема 9-II).

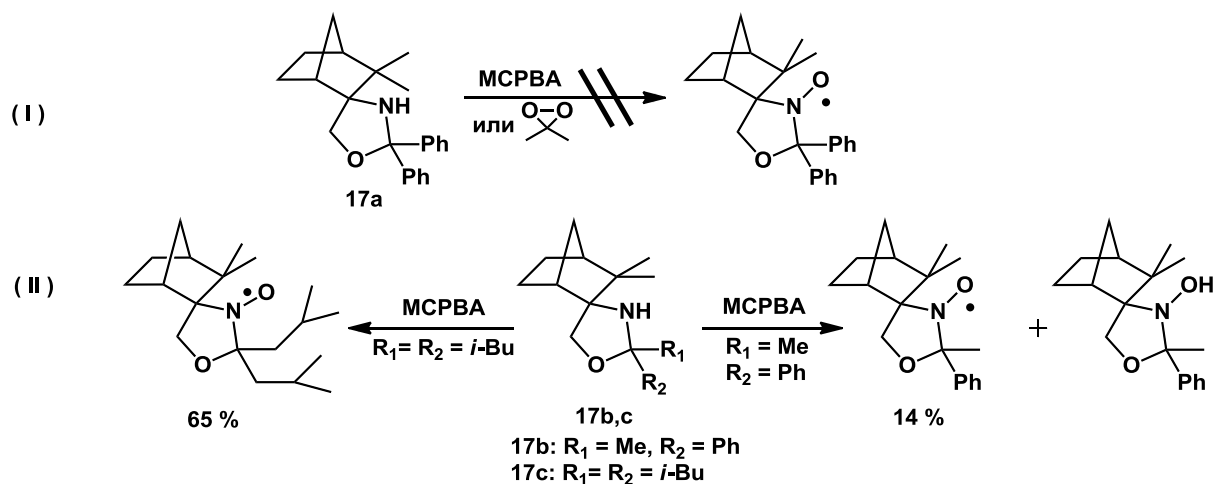


Схема 9



Аналогичным образом, окисление пиперазинов **18** и **19** пероксидом водорода или МСРВА не происходит совсем или же приводит к образованию сложных смесей неидентифицируемых веществ и нежелательных продуктов (N-оксид **20**) (см. схему 10-II) [20].

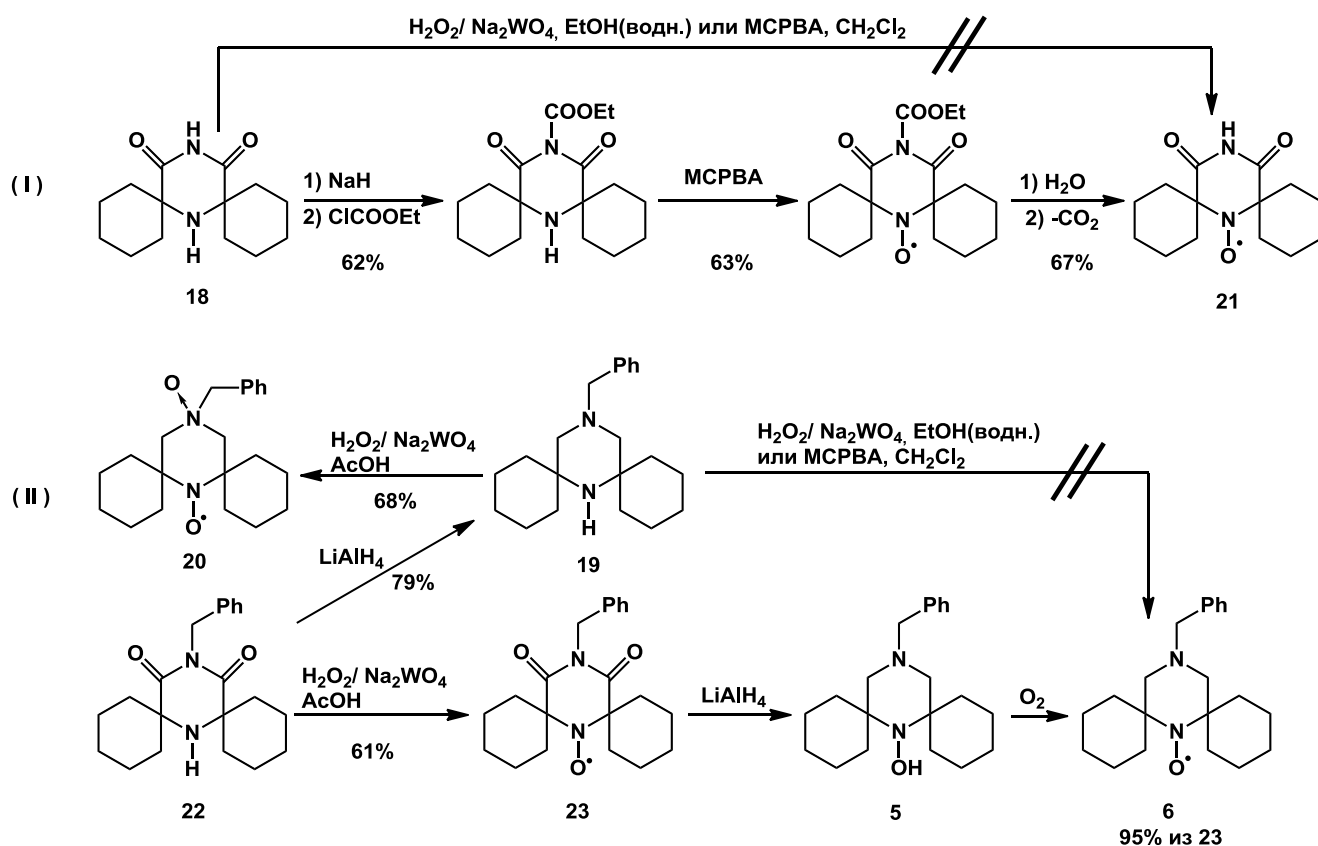


Схема 10

Однако целевые НР **6** и **21** все же удалось получить. Для этого оказалось достаточно немного изменить стратегию синтеза. Так, для получения НР **21** был применен метод защитных групп (см. схему 10-I), а в синтезе НР **6** был задействован 2,6-диоксопиперазин **22** - предшественник ПА **19** (см. схему 10-II).

Позднее к проблеме прямого окисления пиперазинов с двумя спироциклогексановыми фрагментами (7,15-диазадиспиро[5.1.5.3]гексадеканов) обратились снова. Авторами работы [32] было отмечено, что окисление производных **24a-c**, замещенных по атому азота в 15-м положении спиро-системы, пероксидом водорода в присутствии катализатора в уксусной кислоте происходит, но очень медленно – даже через несколько недель в системе были обнаружены только следы соответствующих НР. Для ускорения процесса была использована обработка реакционных смесей ультразвуком, что позволило получить НР **25a-c** с выходами 58-86 % уже через 20 ч (схема 11). Однако, как и в предыдущем примере (схема 10-I), этот метод оказался неэффективен в отношении незамещенного пиперазина **24d**.

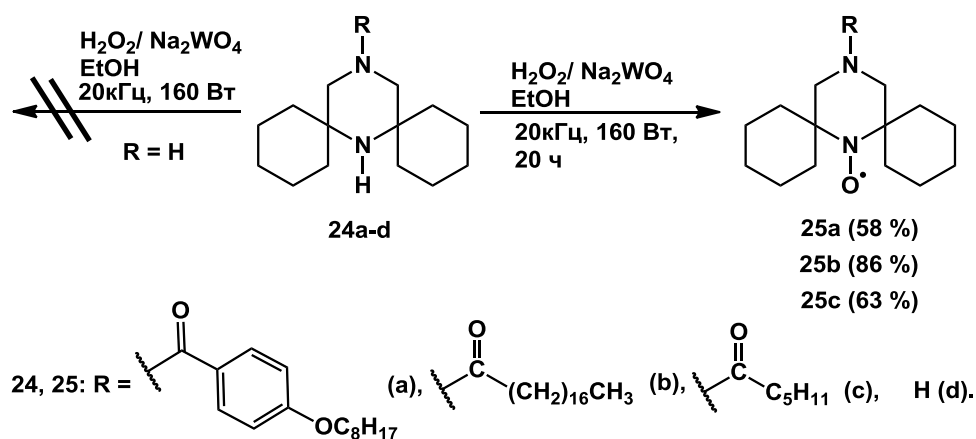


Схема 11

Исходя из рассмотренных литературных данных, можно заключить, что, в подавляющем большинстве случаев, выбор оптимальной окислительной системы и условий проведения реакции осуществляется индивидуально для каждого конкретного ПА. Вероятно, сильное влияние на результат окисления вторичных аминов, особенно функционализированных и пространственно затрудненных, также оказывает чистота реагентов.

\*\*\*

Таким образом, на основании представленных данных о методах формирования нитроксильной группы можно заключить, что в препаративном синтезе ПНР в основном используются 3 типа предшественников: пространственно затрудненные алкоксиамины, амины и гидроксиамины. Среди них наиболее синтетически удобными представляются последние 2 типа. Окисление ПА и ПГА в целевые НР удастся осуществить практически во всех известных случаях. При этом используемые методики носят достаточно общий характер и ограничиваются применением нескольких общепризнанных окислительных систем. По этой причине доступность ПНР различной структуры определяется, в основном, синтетическими возможностями и ограничениями химии их предшественников, которая представляется более разнообразной и неоднозначной. Рассмотрению и классификации методов синтеза прямых предшественников ПНР различной структуры посвящен следующий раздел данного обзора.

## 1.2 Синтез предшественников пространственно затрудненных нитроксильных радикалов. Нитроксиды, полученные на их основе

Стратегия синтеза ПНР и их предшественников сводится к двум принципиально разным способам встраивания объемных заместителей в структуру молекулы. В первом случае (схема 12, (A)), объемные группы изначально присутствуют в одном или нескольких структурных блоках будущего ПНР и вводятся в целевую структуру на стадии образования связи C-N (на схеме выделена **красным**) и самого скелета молекулы. Этот атом азота в дальнейшем участвует в формировании нитроксильной группы. Другим путем введения объемных групп (схема 12, (B)) является их присоединение к  $\alpha$ -атомам углерода при будущем нитроксильном фрагменте с образованием связи C-C (на схеме выделена **синим**). И это происходит уже после построения базового ациклического или гетероциклического скелета молекулы.

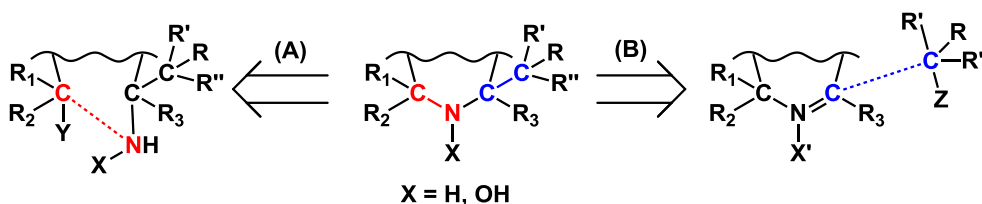


Схема 12

Систематизируя множество методов, когда-либо использовавшихся для получения ПНР, мы будем придерживаться разбиения именно по этому принципу.

### 1.2.1 Получение предшественников пространственно затрудненных нитроксильных радикалов через формирование связи C-N

#### 1.2.1.1 Взаимодействие нитрозосоединений с нуклеофилами

Взаимодействие нитрозосоединений с нуклеофилами является препаративным методом получения некоторых стабильных НР [18]. В качестве нуклеофила могут выступать, к примеру, металлоорганические соединения. Образующийся в реакции гидроксиамин или его анион чаще всего окисляется в соответствующий радикал самим нитрозосоединением. Например, еще в 1938-м году при взаимодействии нитрозодекалина **26** с фенилмагний бромидом был получен НР **27** (схема 13). Однако все попытки использовать в этой реакции алифатические реактивы Гриньяра, в частности *трет*-бутилмагний хлорид, которые позволили бы получить неароматические НР, оказались неудачными [19].

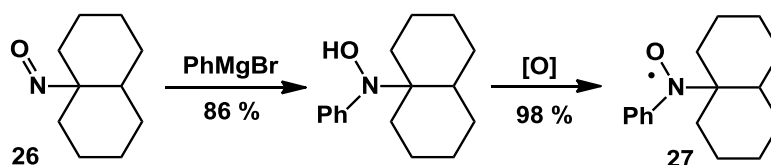


Схема 13

### 1.2.1.2 Присоединение радикальных агентов к нитрозосоединениям или оксидам азота (спиновый захват)

Спиновый захват имеет весьма ограниченное применение в синтезе ПНР и нитроксидов вообще. В работе [33] сообщается об образовании целого ряда пространственно затрудненных ациклических НР типа **28** при взаимодействии тетранитрометана (ТНМ) с 2-монозамещенными 1,3-дикарбонильными соединениями в метанольном растворе с добавлением пиридина (схема 14-I). Доказательство строения нитроксидов осуществлялось на основании анализа спектроскопических данных ЭПР реакционных масс. Однако в индивидуальном состоянии радикалы **28** выделены не были.

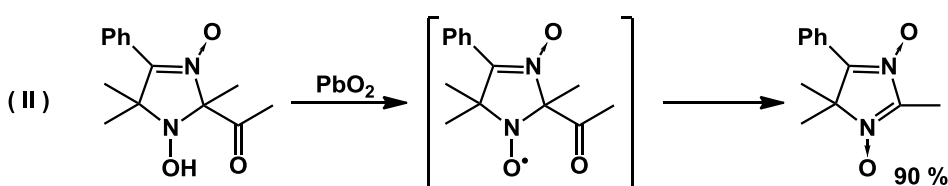
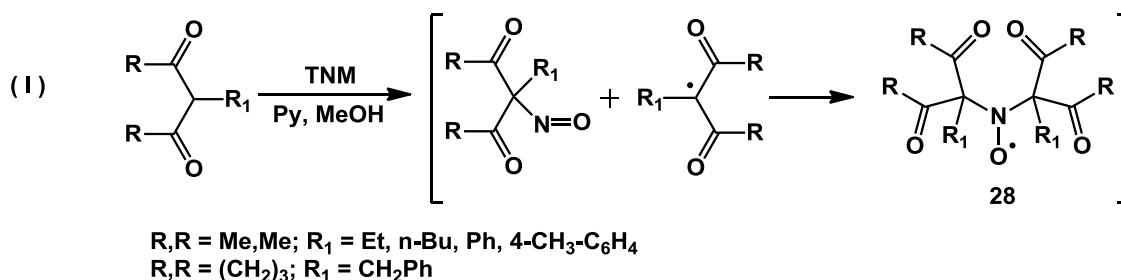
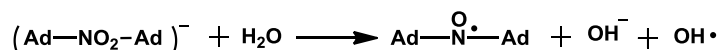
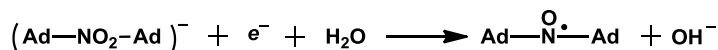
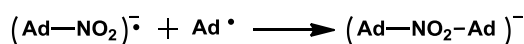
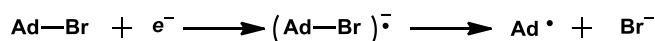
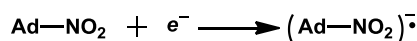
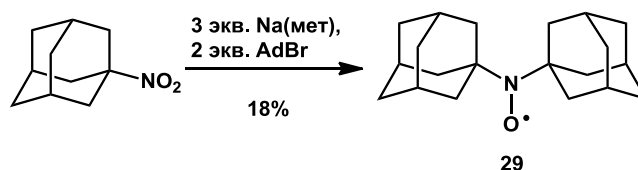


Схема 14

НР такого строения, вероятно, не обладают достаточной для существования в свободном виде устойчивостью, т.к. согласно литературным данным [34, 35] подобные  $\alpha$ -ацетилзамещенные соединения быстро превращаются в нитроны с потерей ацильной группы (схема 14-II).

В основе единственного известного примера препаративного синтеза сравнительно пространственно затрудненного НР с использованием спинового захвата лежит достаточно экзотический метод, основанный на взаимодействии нитро-группы с восстанавливающими агентами, чаще, металлоорганическими соединениями. Синтез диадамантилнитроксида **29**

осуществляют, генерируя металлоорганические соединения магния или натрия *in situ* в присутствии 1-нитроадамантиана. В качестве источника адамантильного радикала в реакцию добавляют 1-бромадамантиан [36]. Авторы предполагают протекание реакции по анион-радикальному механизму, где восстановление происходит либо в реакционной среде под действием натрия, либо при гидролизе (схема 15). Невысокий выход целевого радикала обусловлен образованием множества побочных продуктов, например, диадамантиана. Однако следует отметить ценность описанного подхода, поскольку синтезировать НР **29** более стандартными методами – окислением соответствующих амина или гидроксиамина – вообще не удается [36].



Ad - адамантил

### Схема 15

Вообще, спиновый захват обычно не используется как прямой препаративный метод синтеза НР. Это связано с тем, что скорость захвата С-центрированных радикалов нитроксильными выше, чем скорость захвата их спиновыми ловушками (нитронами, нитрозосоединениями или оксидами азота). В результате образующийся НР (спиновый аддукт) претерпевает дальнейшие превращения, чаще всего, давая алкоксиамин. Например, окисление замещенного гидразина **30** диоксидом свинца в присутствии нитрозосоединения **31** описано в работе [37] как метод синтеза алкоксиамина **32** (схема 16). Реакция, очевидно, идёт через образование 1-фенилизобутильного радикала, который затем последовательно реагирует с **31** и образовавшимся нитроксильным спиновым аддуктом.

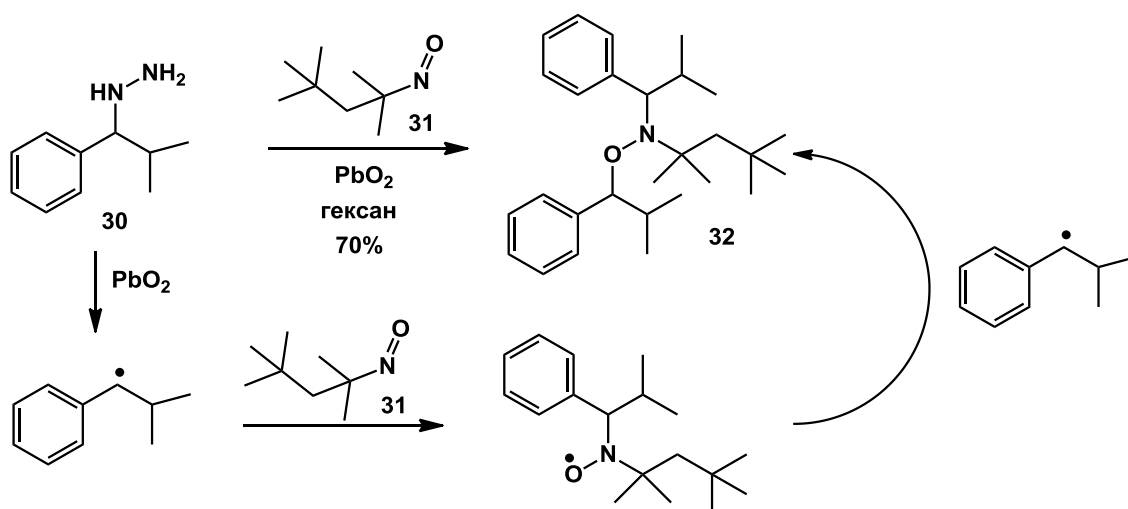


Схема 16

Аналогичные превращения использованы в патентованных методиках синтеза алкоксиаминов **33а-с** (рисунок 2) через термолит азо-бис-изобутиронитрила или его аналогов в присутствии нитрозосоединений, нитронов или окиси азота [38, 39].

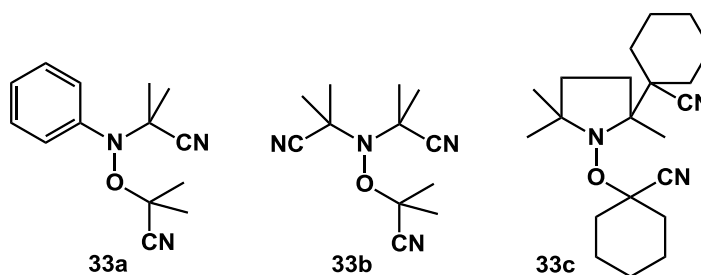


Рисунок 2

### 1.2.1.3 Методы, включающие реакции конденсации

Наиболее обширную и синтетически значимую группу методов получения ПНР, включающих формирование связи C-N в молекуле предшественника, можно определить как методы синтеза с использованием реакции конденсации. Участвующие в реакции структурные блоки и способы их получения весьма разнообразны и варьируются от случая к случаю. Это могут быть 1,2-гидроксиаминооксимы, гидроксиаминокетоны, аминспирты, диамины, 1,1-аминонитрилы, кетоны и т.д. [40] Для простоты, мы будем рассматривать упомянутые методы синтеза, разделяя их по классам целевых гетероциклов (примеров получения ациклических ПНР этим путем найти не удалось).

Построение гетероциклического скелета молекулы предшественника из блоков, уже содержащих пары объемных заместителей, является нетривиальной задачей по ряду причин. Во-

первых, структурные компоненты, из которых собирается целевой гетероцикл, чаще всего не являются доступными соединениями. Далеко не для всех таких компонентов удастся разработать метод получения, обеспечивающий удовлетворительное соотношение выходов и количества стадий. Во-вторых, немаловажную роль в финальных реакциях конденсации играет стерический фактор, вследствие чего ПА и ПГА образуются медленнее и с меньшими выходами, нежели их незатрудненные аналоги. Тем не менее, синтез некоторых классов ПНР осуществляется почти исключительно через реакции конденсации.

### 1.2.1.3.1 Пиперидины

2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-оксилы – это один из важнейших и наиболее изученных классов нитроксидов, положивший некогда начало синтетической химии стабильных НР. Основой для синтеза большинства известных производных этого ряда является 2,2,6,6-тетраметил-4-оксопиперидин (**16**, триацетонамин, ТАА), образующийся при конденсации ацетона с аммиаком. Из этого соединения также получают важнейшие НР пирролинового, пирролидинового и diazepанового рядов [17]. Благодаря доступности ТАА и его синтетическому потенциалу химия пиперидиновых НР интенсивно развивается до сих пор. В частности, возросший в последние годы интерес к ПНР вызвал увеличение числа публикаций, посвященных синтезу аналогов ТАА, содержащих объёмные заместители в положениях 2 и 6.

Получить пиперидиноны с удовлетворительным выходом, непосредственно конденсируя кетоны с аммиаком, удастся только в случае наименее затрудненных ацетона и метилэтилкетона. При взаимодействии аммиака с метилэтилкетонам образуется диметилтриэтил-замещенный тетрагидропиримидин **34**, который далее превращается в целевой пиперидинон **35** с общим выходом 55%. Окисление надуксусной кислотой позволяет получить с хорошим выходом НР **36** (схема 17) [41, 42, 43]. Однако другие метилкетоны, (типа  $\text{Me}(\text{CO})\text{R}$ , где  $\text{R} > \text{Et}$ ) дают в этой реакции очень низкий выход соответствующих пиперидинонов, а более затрудненные кетоны, например 3-пентанон, не реагируют вовсе [43].

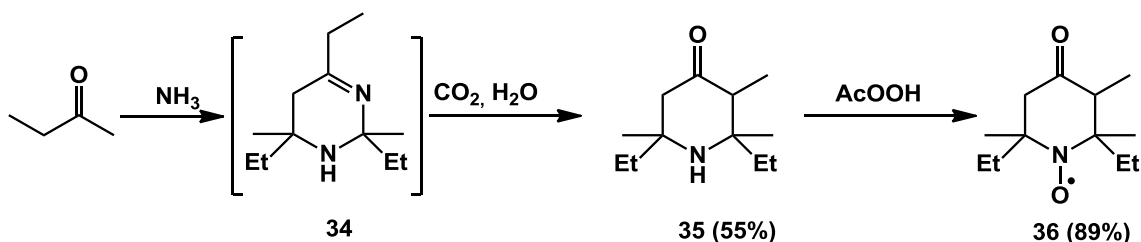


Схема 17

Поскольку ТАА образуется в результате последовательности обратимых реакций, присутствие в реакционной смеси одновременно ТАА и кетонов, отличных от ацетона, часто приводит к образованию новых триацетонаминоподобных продуктов. Это позволяет, к примеру, еще понизить стерическую доступность нитроксильной группы в молекуле пиперидинона **35**, заменив метильную группу в положении 2 на этильную. При осуществлении кислотного гидролиза пиперидинона **35** в жестких условиях может быть выделен промежуточный ациклический продукт **37**, который, очевидно, образуется и в других подобных реакциях. Конденсация β-аминокетона **37** с диэтилкетонем позволяет получить 2,2,6-триэтилзамещенный пиперидинон **38** [43] (схема 18).

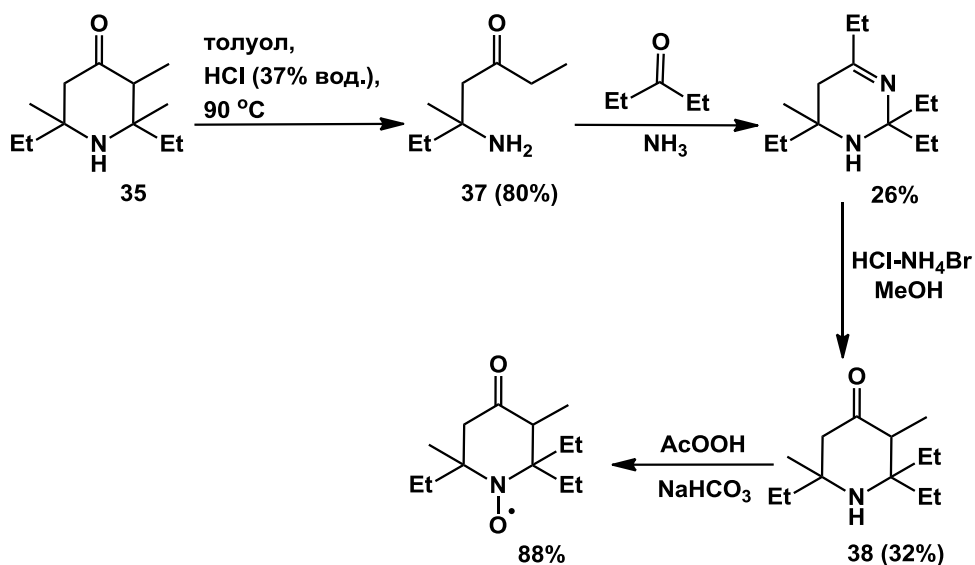


Схема 18

Неоднократно предпринимались попытки получить более затрудненные НР из родственных ТАА соединений. Так было установлено, что при взаимодействии ацетонина (2,2,4,4,6-пентаметил-2,3,4,5-тетрагидропиримидина), прямого предшественника ТАА, с алициклическими кетонами в присутствии безводного хлорида аммония наблюдается образование двух новых типов продуктов (**A** и **B**), а также пиперидинона **16** (схема 19 - I) [44]. Для образования продукта типа **B** в работе [44] был предложен следующий механизм (см. схему 19 - I). Соотношение **A** : **B** : **16** определяется, главным образом, строением кетона (таблица 2). Очевидно, значение имеет не только пространственная доступность карбонильной группы, но и циклическая структура кетона, размер/напряженность цикла. Так, доля продукта **A** в реакциях циклопентанона, а также 3- и 4-замещенных циклогексанонов существенно меньше, чем для незамещенного циклогексанона, а в случае циклогептанона, 2-замещенных циклогексанонов, полициклических и большинства ациклических метилкетонов соединения типа **A** не образуются совсем.



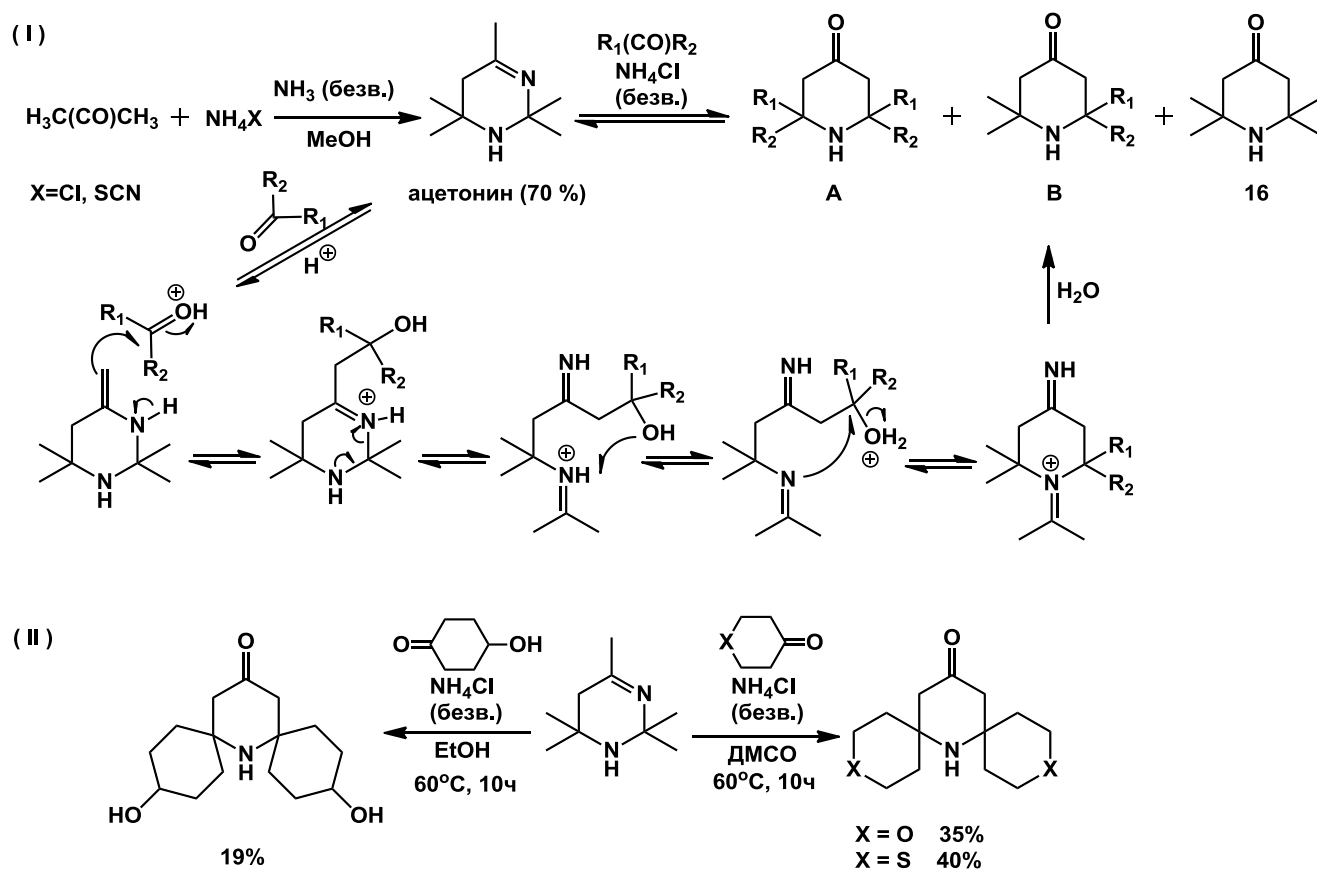


Схема 19

Таким образом на сегодняшний день препаративное значение приобрели только реакции ацетонина с циклогексаноном, его отдельными производными (например, 4-гидроксициклогексаноном [45]), и некоторыми шестичленными гетероциклическими кетонами [12, 46] (схема 19 - II).

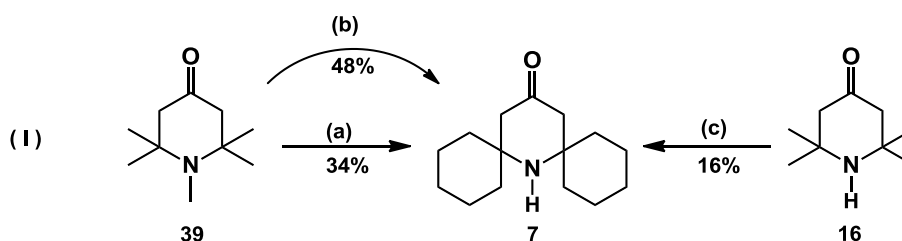
**Таблица 2** Соотношение (%) продуктов реакции ацетонина с некоторыми кетонами и хлоридом аммония\*

Кетон	A, %	B, %	16, %	Кетон	A, %	B, %	16, %
	0	44	56		0	0	100
	5	78	17		0	82	18
	59	37	4		12	63	25
	14	62	14		0	72	28
	0	10	-		0	66	34

\* По данным газовой хромато-масс спектрометрии [44], кроме реакции с циклогептаном

\*\* По данным [23]

Весьма удобным сырьем для синтеза ПА ряда пиперидинона представляется коммерчески доступный 1,2,2,6,6-пентаметилпиперидинон-4 (**39**). На основе **39** удалось получить набор разнообразных спироциклических продуктов (см. схему 20) с приемлемыми выходами и в достаточно мягких условиях [26]. К примеру, реакция пиперидинона **39** с циклогексаноном позволяет получить соответствующий ПА **7** с выходом 34% всего за 5 часов (схема 20-I). Присутствие сильного основания, такого как гидроксид триметилбензиламмония (triton B), повышает выход до 48%. Такой результат особенно впечатляет, учитывая, что при использовании в качестве исходного соединения самого ТАА выход **7** составляет только 16%.



(a) циклогексанон,  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , ДМСО,  $60^\circ\text{C}$ , 5ч  
 (b) циклогексанон,  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , ДМСО,  $60^\circ\text{C}$ , 5ч, triton B  
 (c) циклогексанон,  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , ДМСО,  $60^\circ\text{C}$ , 20ч

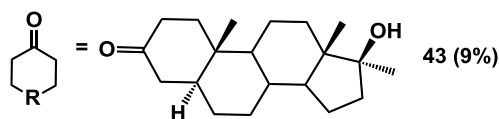
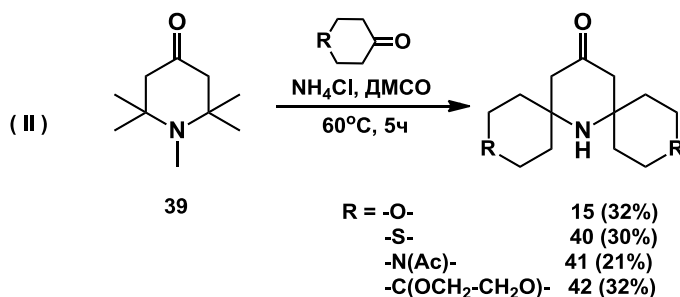


Схема 20

Интересно, что использование в реакции хлорида аммония, меченного  $^{15}\text{N}$ , приводит к образованию соответствующих ПА с высоким содержанием метки (>98%) (схема 21-I). Очевидно,  $\text{NH}_4\text{Cl}$  является при этом источником азота. Основность исходного соединения (**16** или **39**) выше основности аммиака, и  $\text{HCl}$  из  $\text{NH}_4\text{Cl}$  связывается амином **16** или **39**, высвобождая  $\text{NH}_3$ . Этот факт, а также упомянутое выше положительное влияние сильных оснований на выход продукта, позволили предположить протекание реакции **39** с кетонами и аммонием по

механизму, включающему двукратное повторение перекрестной альдольной конденсации с последующим расщеплением по типу фрагментации Гроба (схема 21-II).

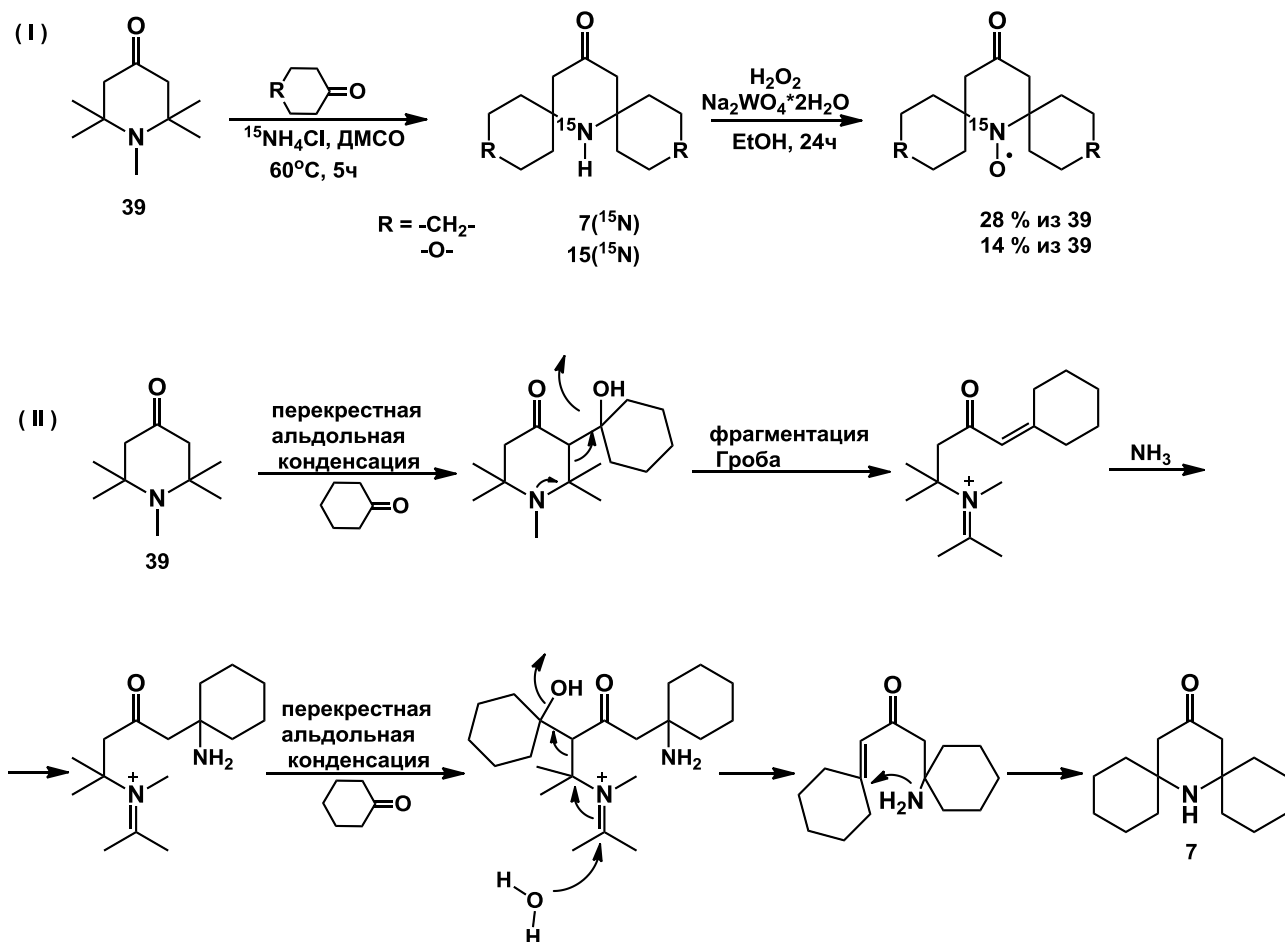


Схема 21

Среди полученных таким образом ПА особый интерес вызывает серусодержащий пиперидион **40**. Кипячение его спиртовых растворов в присутствии никеля Ренея приводит к десульфированию в тетрагидротиопирановых циклах с формированием геминальных этильных групп (схема 22-I). Причем выбор растворителя определяет глубину протекания реакции. Так, в метаноле образуется в основном продукт частичного десульфирования **44** [28]. В этаноле же **40** быстро претерпевает полное десульфирование с образованием соответствующего тетраэтилзамещенного аминоспирта **10** в качестве основного продукта [47]. С выходом не более 15% в этой системе образуется также кетон **9** - тетраэтил-замещенный аналог ТАА [28]. Интересно, что при окислении **10** в соответствующий НР **45** действием МСРВА спиртовая группа не затрагивается. Однако она может быть легко окислена до карбонильной действием реагента Десс-Мартина (см. схему 22-I), причем условия реакции не требуют введения защитных групп для нитроксильной функции.

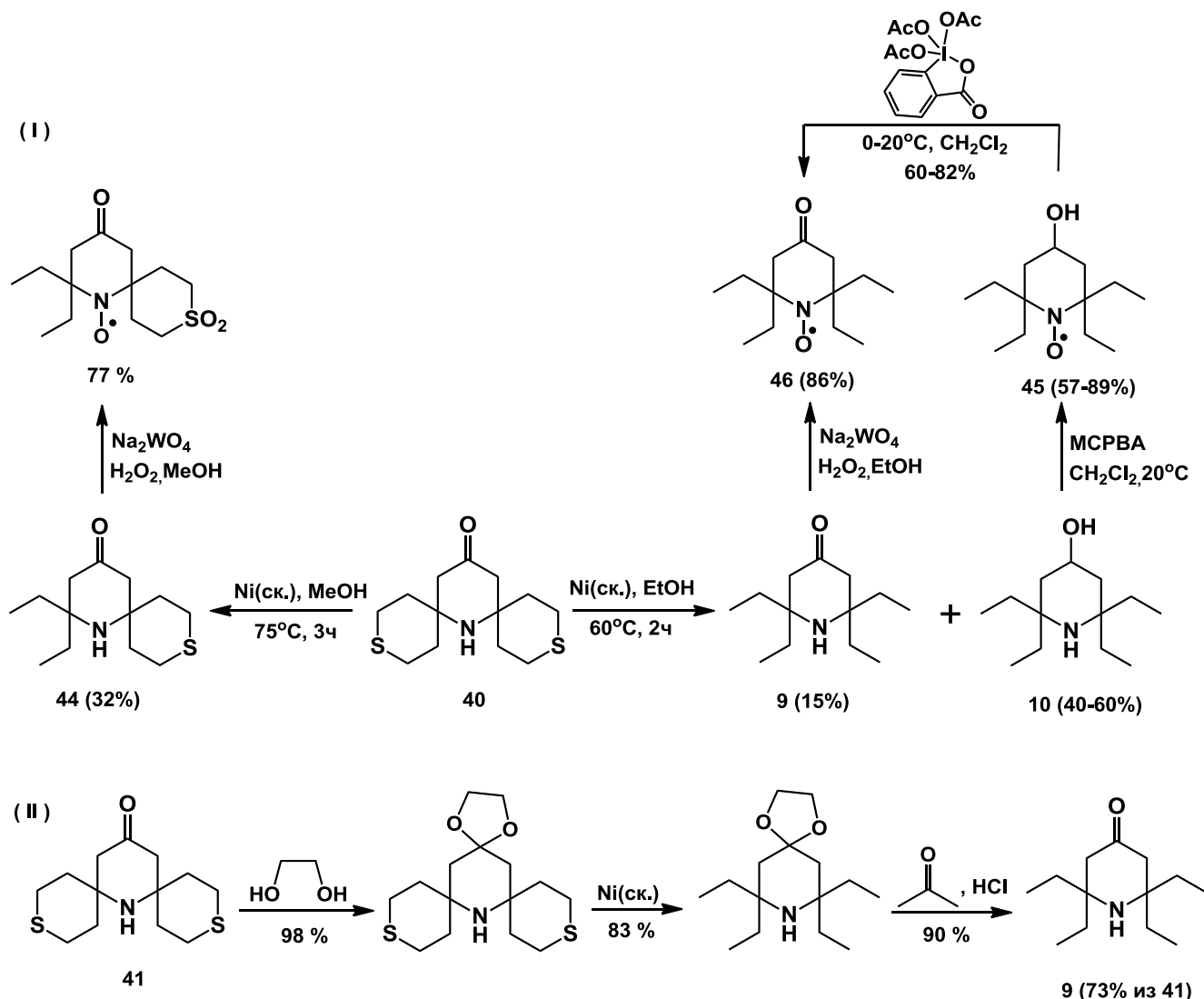


Схема 22

Получаемый таким образом из ПА **9** и **10** ПНР **46** обладает заметно большей устойчивостью к восстановлению, чем другие известные ПНР ряда приперидина, в том числе, спироциклические производные. По этой причине, а также благодаря широким возможностям модификации по карбонильной группе ПНР **46** вызывает большой интерес. В настоящее время несколькими исследовательскими группами продолжается поиск оптимальной методики его получения. В частности, Х. Уцуми и сотр. [48] удалось усовершенствовать описанный выше метод, посредством введения диоксолановой защиты для карбонильной группы пиперидинона **40** (см. схему 22-II). Это позволяет избежать образования нежелательных продуктов на стадии десульфирования и повысить суммарный выход ПНР почти в 5 раз (с 15% до 73%).

Ключевой стадией другого подхода к синтезу ПНР **46**, подобно уже рассмотренным примерам, является перегруппировка/гидролиз аналога ацетонина, тетрагидропиримидина **47**, в присутствии диэтилкетона и бромистого аммония. Соединение **47** удается получить с высоким

выходом конденсацией диэтилкетона и аммиака с солью  $\beta$ -аминокетона **48** и трифторуксусной кислоты.  $\beta$ -аминокетон в свою очередь получают при раскрытии цикла  $\beta$ -лактама **49**. Лактам **49** получают из коммерчески доступного 2-этилбутена (схема 23) [27].

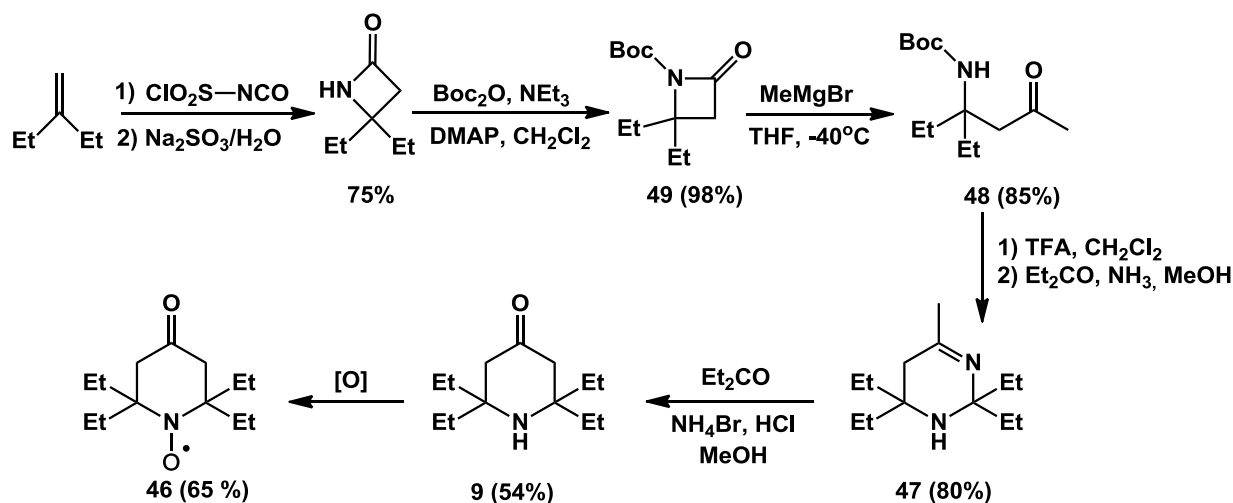


Схема 23

Еще один подход к синтезу ПНР **46** заключается в формировании этил-замещенного диенона **50**, в результате конденсации которого с аммиаком образуется пиперидион **9** (схема 24-I). Здесь, в отличие от описанных выше методов, атом азота будущей нитроксильной группы вводится в молекулу на последнем этапе синтеза. Такой подход представляется оптимальным для получения ПНР **46**, меченного  $^{15}\text{N}$ , поскольку существенно удешевляет весь процесс, за счет минимизации количества используемого изотопно-меченного реагента [49]. В отличие от обычных радикалов спектры ЭПР нитроксидов с  $^{15}\text{N-O}\cdot$  группой представляют собой дублет, что наделяет их более высокой чувствительностью и упрощает их интерпретацию.

Для получения диенона **50** в работе [24] был предложен метод, основанный на олефинировании бисфосфоната **51** диэтилкетонам по Уодсворту-Хорнеру-Эммонсу (УХЭ) [50, 51, 52] (схема 24-II). Бисфосфонат **51** может быть получен с хорошим выходом, исходя из коммерчески доступного металилхлорида (**52**) [53]. Однако присоединение к **51** одновременно двух молекул диэтилкетона осуществить не удастся. Поэтому олефинирование проводится последовательно и требует тщательного подбора условий и реагентов. Так, для протекания первой реакции УХЭ, по-видимому, необходимо образование соответствующего дианиона из бисфосфоната **51**, для чего последний обрабатывается LDA, а затем бутиллитием. Повторное олефинирование протекает с трудом, однако его можно осуществить в достаточно мягких условиях в присутствии гидроксида цезия. Соотношение образующихся, таким образом, двух изомерных продуктов **50** и **50a** не меняется при длительном нагревании в условиях реакции, однако разделение изомеров не требуется, т.к. необходимая изомеризация происходит в условиях последующей реакции циклизации.

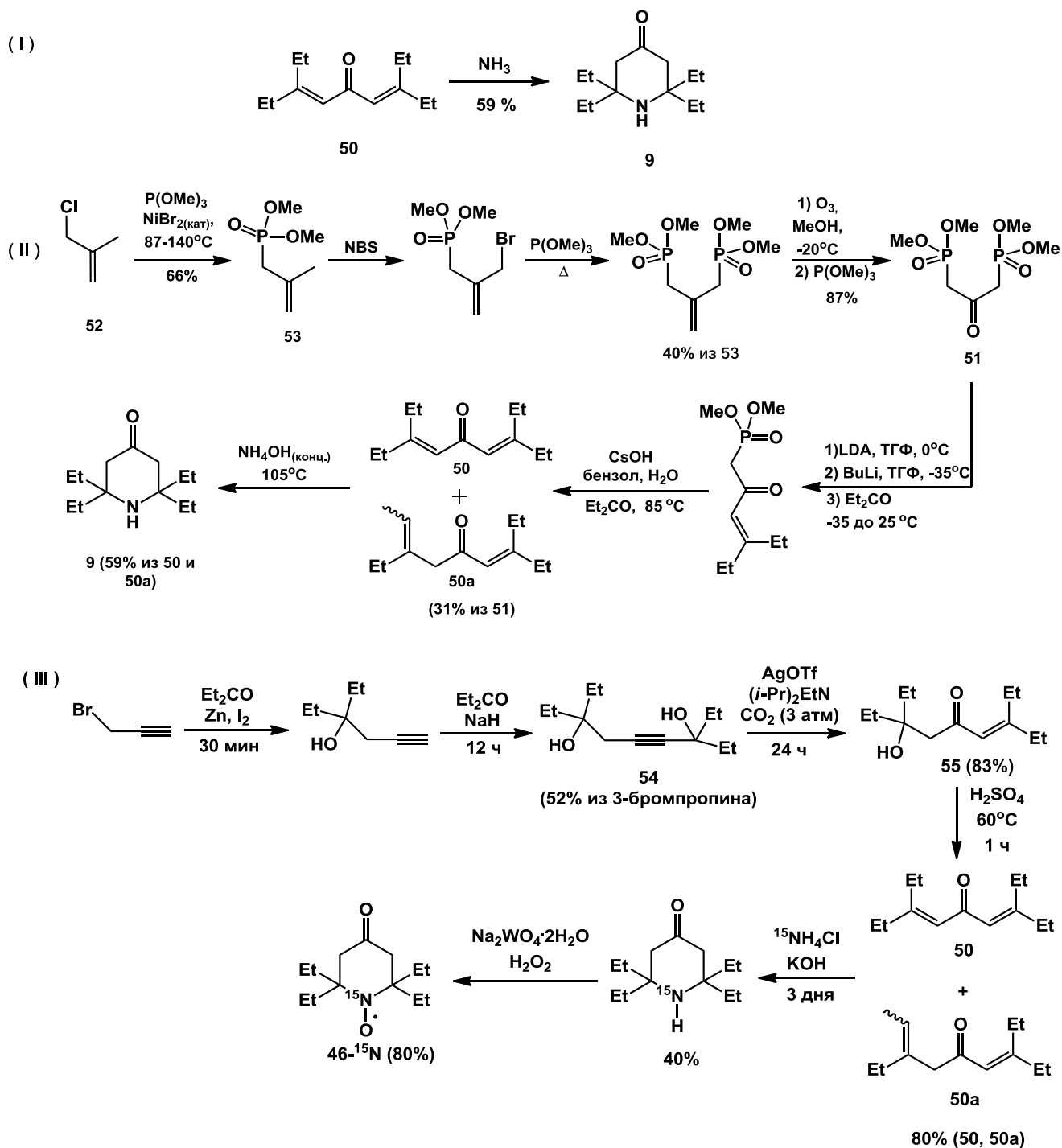


Схема 24

Позднее, в работе [49] был предложен альтернативный путь получения интермедиата **50**, исходя из 3-бромпропина-1, а также разработан масштабируемый метод получения НР **46**, меченного  $^{15}\text{N}$  (схема 24-III). Здесь для последовательного присоединения к алкинилгалогениду диэтилкетона используется сначала реакция Реформатского, а затем реакция Фаворского. Однако проводимая на следующем этапе перегруппировка Мейера-Шустера, которая заключается в формальном 1,3-гидроксильном сдвиге и последующей таутомеризации полученного пропаргилового спирта **54** в  $\alpha,\beta$ -ненасыщенный кетон **55**, требует тщательного

подбора условий. Так, под действием традиционных кислотных катализаторов (например, смеси серной кислоты с 80% уксусной) реакция не идет вовсе. Наилучшего результата (выход **55** 83%) удается достичь при проведении перегруппировки под давлением (3 атм.)  $\text{CO}_2$  в присутствии 0.1 экв. трифлата серебра и 1 экв. *N,N*-диизопропилэтиламина. В результате элиминирования карбинола **55** наряду с диеном **50** образуются также и изомерные  $\beta,\gamma$ -непредельные кетоны (**50a**). Однако, как и в предыдущей методике, все они конденсируются с аммонием с образованием ПА **9** в качестве единственного продукта.

Аналогичная стратегия позволяет получать 7-аза-диспиро[5.1.5.3]гексадекан-15-он **7** из ацетона и циклогексанона (схема 25) [25]. Поэтапное альдольное присоединение 2-х эквивалентов циклогексанона к ацетону с последующим элиминированием приводит к образованию 3-х продуктов, которые конденсируются с аммиаком в единственный 4-оксопиперидин **7**.

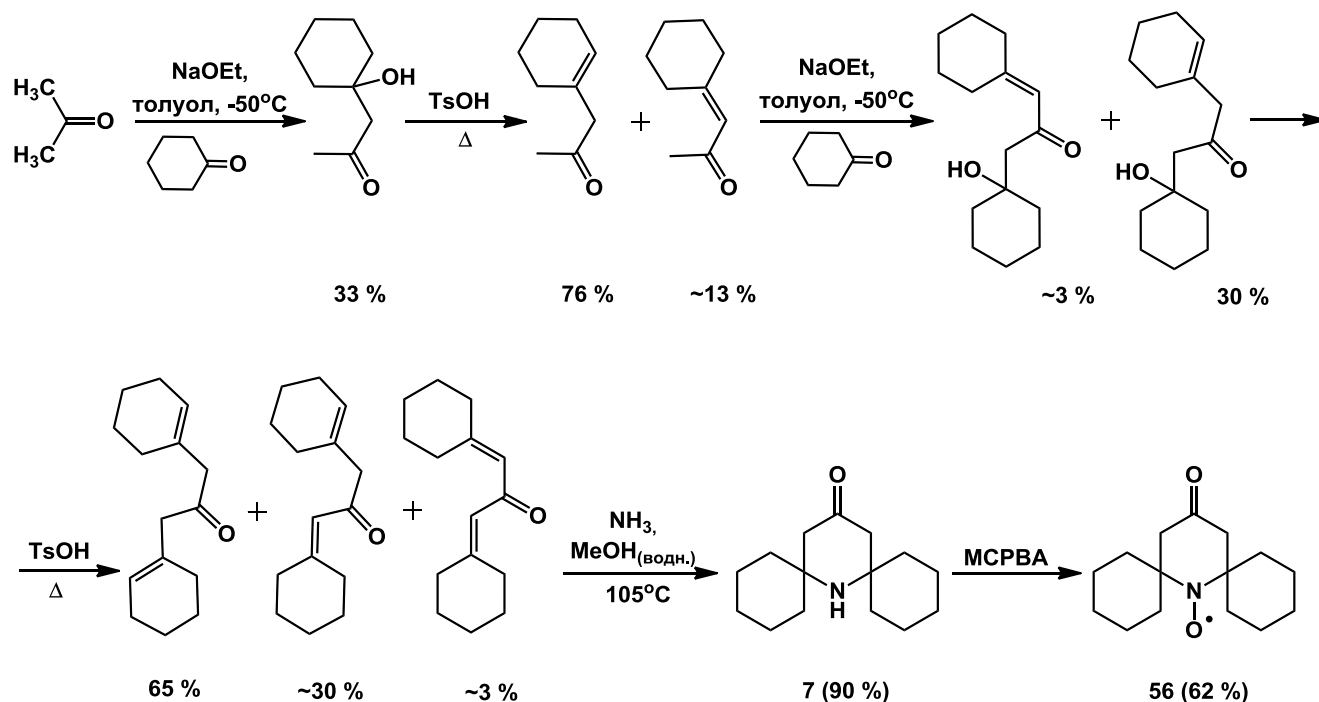
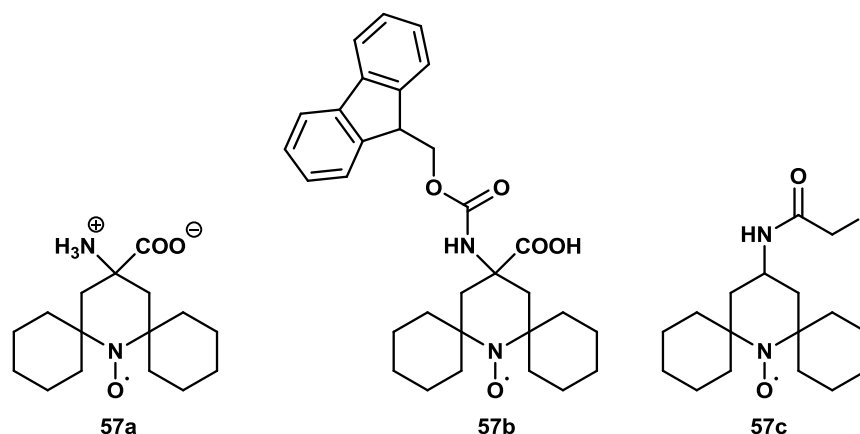


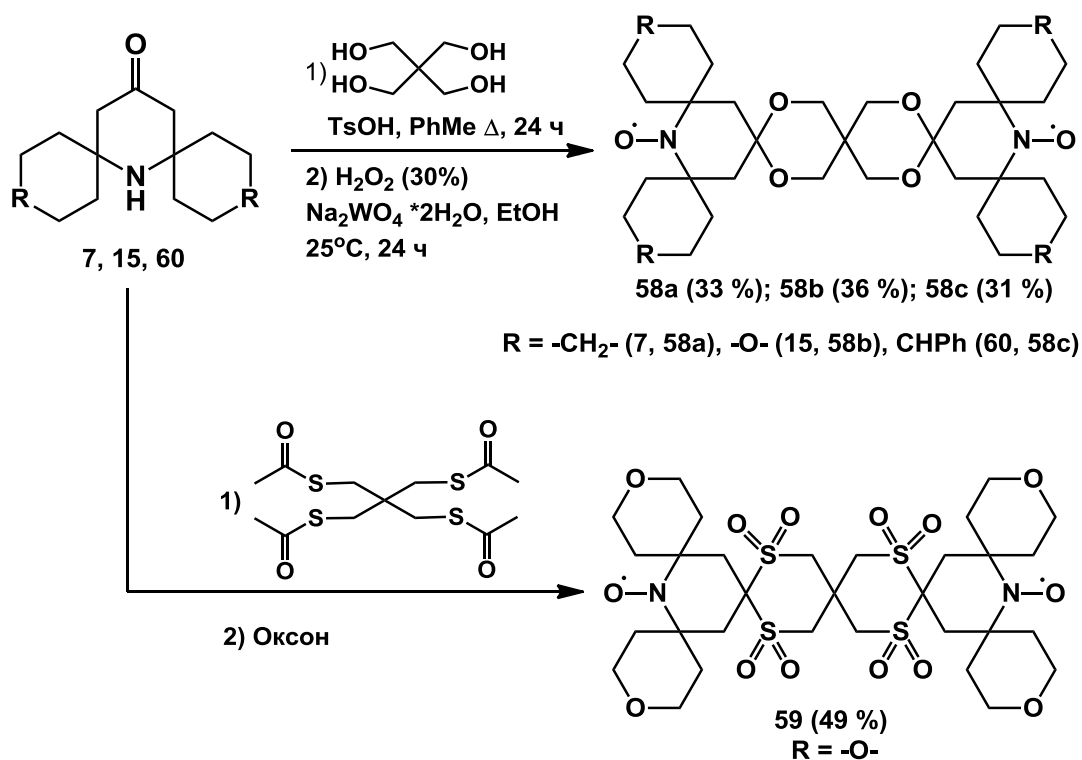
Схема 25

В заключение следует отметить огромный синтетический потенциал пространственно затрудненных производных пиперидинона-4. Наличие относительно доступной карбонильной функции в этих НР широко используется, к примеру, для создания спиновых меток. Так, недавно были получены пространственно затрудненные метки **57a,b** [54] и **57c** [55] (рисунок 3), позволяющие проводить измерения расстояний в биомолекулах методом DEER/PELDOR при сравнительно высоких температурах в 80-160°K.



**Рисунок 3** Спиновые метки для структурной биологии

На основе ряда спироциклических производных пиперидинона-4 были созданы интересные бирадикальные соединения **58a-c** [56, 57] и **59** [58]. Для этого ПА **7**, **15** и **60**, синтезированные по методу [26], конденсировали с пентаэритритом или его серусодержащим аналогом, и далее окисляли полициклические продукты в бирадикалы в присутствии подходящих окислительных систем (схема 26). Соединения **58a-c** и **59** относятся к лучшим агентам для исследования объектов, в том числе биологических, методом динамической поляризации ядер (ДПЯ). Добавка подобных бирадикалов в исследуемую систему вызывает резкое повышение интенсивности сигналов  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  и др. в спектрах ЯМР.



**Схема 26**



Еще несколько примеров создания бирадикалов путем модификации карбонильной группы в НР ряда пиперидинона-4 будет описано в разделе, посвященном синтезу оксазолидинов (с. 40).

### 1.2.1.3.1 Преобразование цикла

Формально реакции преобразования цикла нельзя классифицировать как конденсации или реакции, в которых происходит формирование связи C-N. Однако в качестве исходных соединений в них используются пространственно затруднённые 4-оксопиперидины, синтез которых был рассмотрен выше.

Единственным методом синтеза семичленных гетероциклических ПНР, описанным в литературе, является расширение цикла пиперидинов-4, приводящее к производным 1,4-дiazепана или азепана через нитреновые интермедиаты, или внедрение карбена.

Пространственно затрудненные производные diaзепана (гомопиперазины) обычно получают при помощи перегруппировки Бекмана [41, 59, 60]. Эта реакция требует сильноокислой среды, поэтому преобразование цикла проводят на предшественниках ПНР, ПА, или используют защитные группы. Например, для синтеза триметилдиэтил-замещенного [41, 43], а также тетраэтил-замещенного [60] нитрооксидов diaзепанового ряда может быть применена следующая тактика. Используя методику К. Матяшевского [61] из пиперидиновых НР **36** и **46** получают соответствующие алкоксиамины. После превращения карбонильной группы в оксимную и последующей перегруппировки по Бекману с хорошим выходом образуются diaзепановые алкоксиамины **61a,b**, которые снова дают НР **62a,b** при нагревании в присутствии кислорода (схема 27).

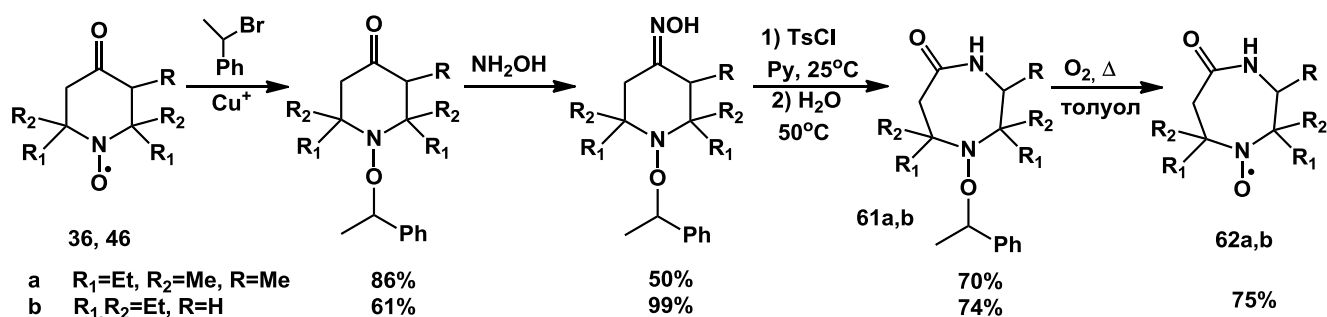


Схема 27

Аналогичным образом поступают при синтезе ПНР азепанового ряда. Под действием на 4-оксопиперидины триметилсилилдиазометана происходит расширение цикла с внедрением метиленовой компоненты. Так был получен, например, тетраэтил-замещенный НР **63** [24, 62] (схема 28).

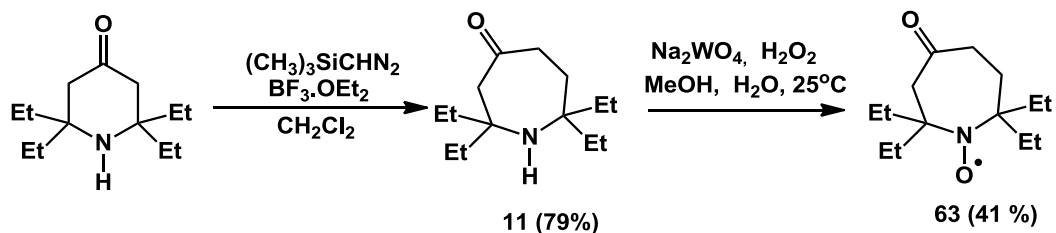


Схема 28

Реакции сужения цикла долгое время не использовались в синтезе ПНР. Однако в последнее пятилетие наблюдается бурное развитие в области получения пространственно затрудненных пирролинов и пирролидинов из соответствующих производных пиперидина посредством перегруппировки Фаворского. Этот подход представляет собой тот случай, когда методики, разработанные для тетраметил замещенных соединений [17, 63], успешно работают и в случае пространственно затрудненных производных.

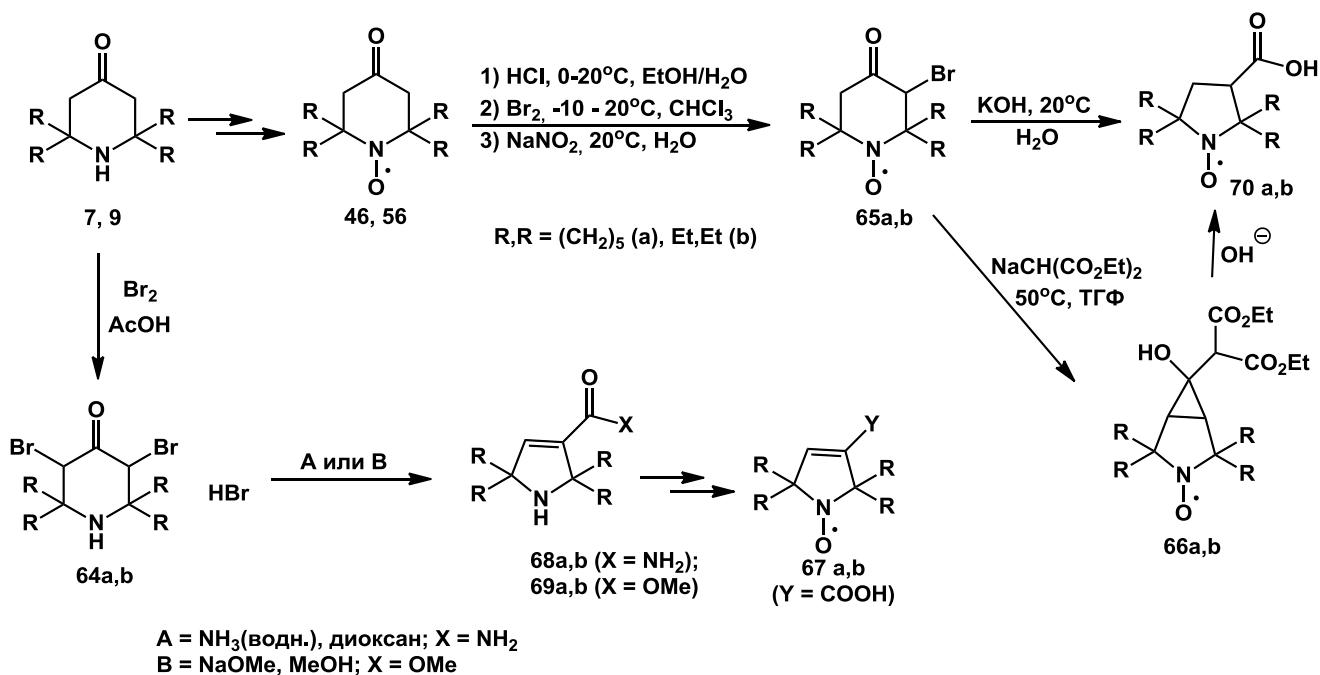


Схема 29

Дибромзамещенные пиперидиноны **64a,b** получают при перемешивании в течение суток растворов аминов **7** и **9** в уксусной кислоте с 4-мя эквивалентами Br<sub>2</sub> [64, 65]. Получение монобром производных **65a,b** осуществляют уже исходя из ПР (**46** и **56**), путем протонирования его по нитроксильной группе действием HCl, бромирования и последующей регенерации радикального фрагмента действием нитрита натрия, что, очевидно, позволяет избежать образования смеси продуктов моно- и дибромирования [47, 66]. Перегруппировку Фаворского бромидов **64** и **65** проводят в присутствии основания. Интересно, что использование более слабого основания - диэтилмалоната натрия, позволяет выделить бициклические продукты **66a,b** частичной перегруппировки Фаворского в виде смеси диастереомеров [47] (схема 29).

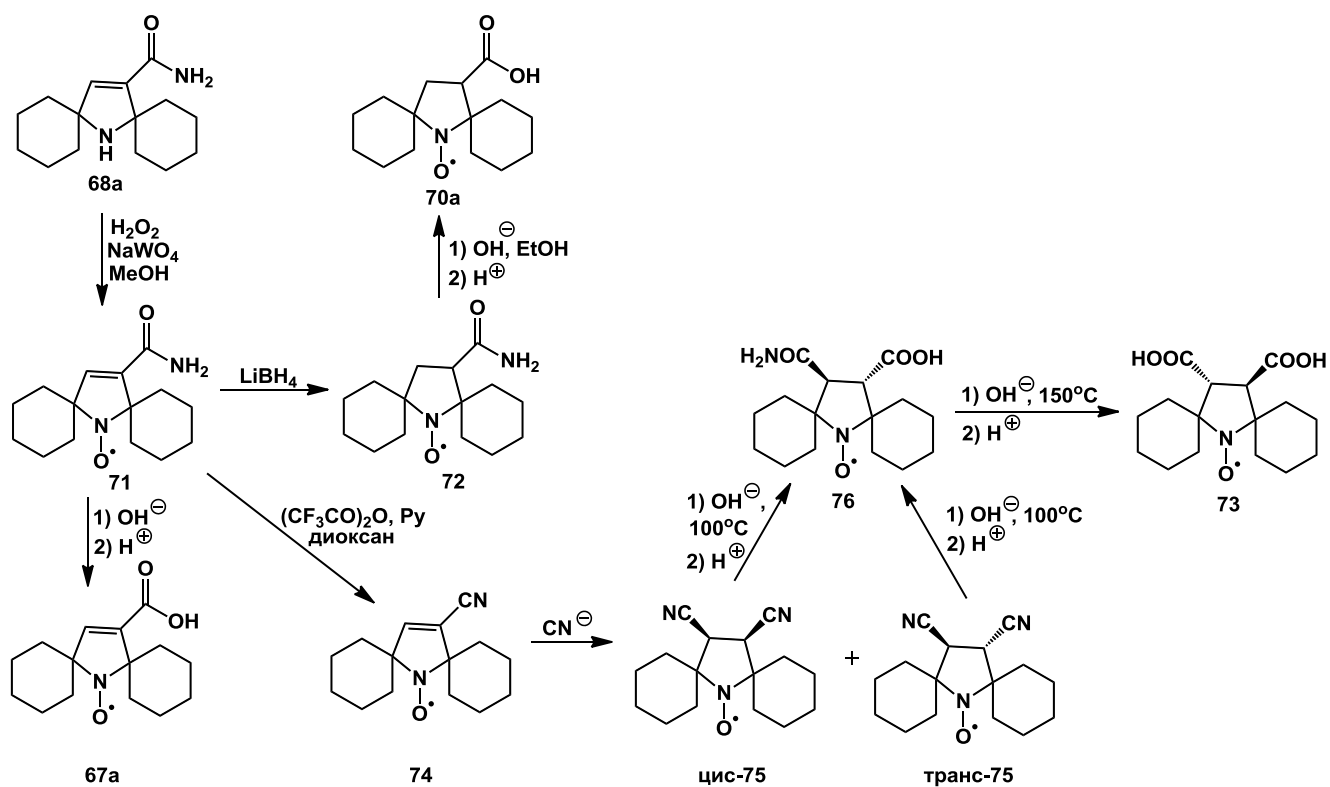


Схема 30

Преимуществом метода являются помимо прочего обширные возможности дополнительной функционализации ПНР. Для этих целей также вполне подходят литературные методики, разработанные для незатрудненных производных (например, [67]). К примеру, в пирролиновый/пирролидиновый цикл легко могут быть введены одна или две карбоксильные группы (см. схемы 29 и 30), повышающие гидрофильность ПНР. Для получения карбоксипроизводных **67a,b** ряда пирролина достаточно осуществить гидролиз соответствующего амида (**68**) [64] или сложного эфира (**69**) [65], получение которых представлено на схеме 29. Пирролидинкарбоновые кислоты **70a,b** могут быть получены как непосредственно при перегруппировке монобромпроизводных **65a,b** (см. схему 29) [66], так и путем восстановления двойной связи в пирролинах **71** и гидролиза амида **72** (схема 30) [64].

Синтез дикислоты **73** также осуществляют, исходя из амида **71** (схема 30) [64], который взаимодействует с ангидридом трифторуксусной кислоты с образованием нитрила **74**. Обработка **74** цианидом приводит к формированию смеси изомерных *цис*- и *транс*-динитрилов **75**, легко разделяемых хроматографией. Щелочной гидролиз соединений *цис*- и *транс*-**75** представляет собой нетривиальную задачу. Поскольку **75** являются гидрофобными соединениями их нагревают до 100°C в запаянных ампулах со спиртовыми растворами NaOH до растворения, что помимо прочего приводит к изомеризации обоих в более устойчивый *транс*-изомер и превращению нитрильных групп в карбоксамидные. Далее растворы нагревают до кипения с водной щелочью в течение 48 ч. Полученное таким образом соединение **76** в обоих случаях является

продуктом гидролиза лишь одной из карбоксамидных функций. Гидролиз оставшейся амидной группы требует гораздо более жестких условий, и после нагревания **76** с 10% KOH до 150°C в запаянной ампуле в течение 96 ч конверсия его в дикислоту **73** не превышает 60%.

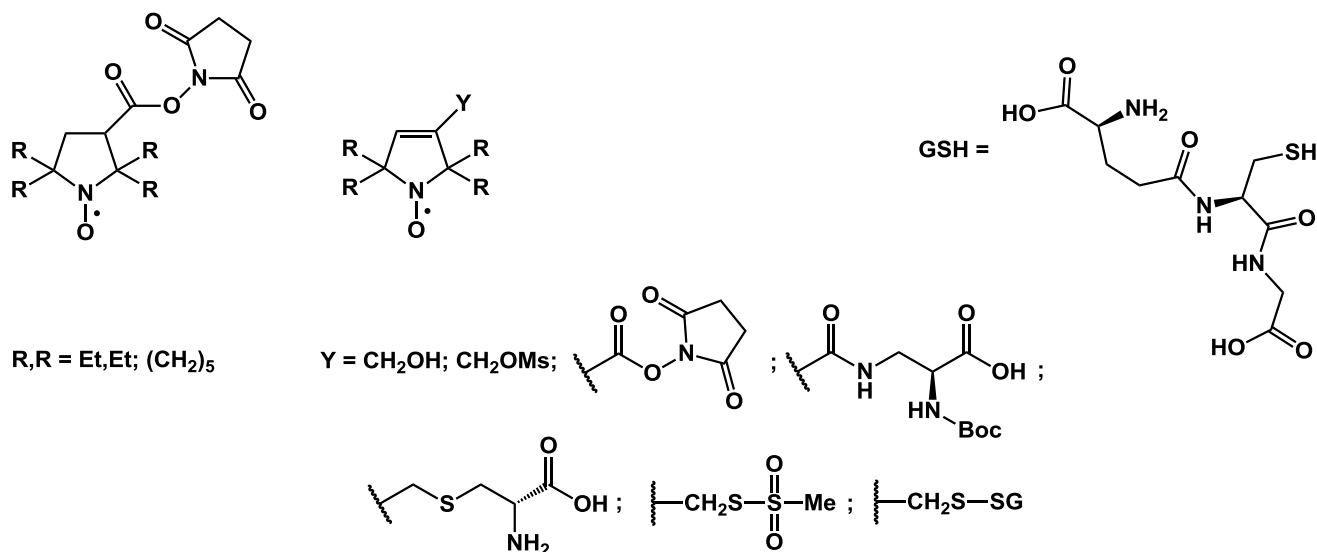


Рисунок 4

На основе пирролинов **67** и пирролидинов **70** были получены и другие спиновые метки (рисунок 4), в том числе, содержащие фрагменты оптически-активных аминокислот [65], в частности глутатиона (GSH) [64], а ПНР **70a** был использован для построения полирадикального органического контрастирующего агента для магнитно-резонансной томографии [66]. Это вещество представляет собой макромолекулы, состоящие из ПНР **70a** и цепочек полиэтиленгликоля, присоединенных к полипропилениминдендримерной подложке, не содержит металлов и может вводиться в исследуемый организм внутривенно.

### 1.2.1.3.2 Пиперазины и морфолины

Шестичленные гетероциклические ПНР с 2-мя гетероатомами (пиперазины, морфолины и т.д.) получили меньшее распространение, нежели затрудненные производные пиперидина. Известно всего 2 синтетических подхода, используя которые удалось получить ПА и ПНР такого строения.

Автоконденсацией алициклических α-аминонитрилов **77** в кислой среде могут быть получены 2,6-диоксопиперазины **18** и **78** (схема 31-I) [68]. Подобно наблюдавшемуся при получении пиперидиновых НР на основе ТАА и ацетонина, этот метод дает относительно высокий выход целевого пиперазина только для аминонитрила **77b**, получаемого из циклогексанона. Такая избирательность проявляется еще на стадии образования бис-(цианоалкил)аминов **79**. Интересно, что производные, не содержащие алициклических

фрагментов, вообще не удается получить в подобных условиях. К примеру, тетраметилзамещенный пиперазин **80** образуется с невысоким выходом из 2-аминоизобутиронитрила (**77c**) только в щелочной среде (схема 31-II) [20]. Также в реакции образуется значительное количество другого продукта, имидазолидинона **81**.

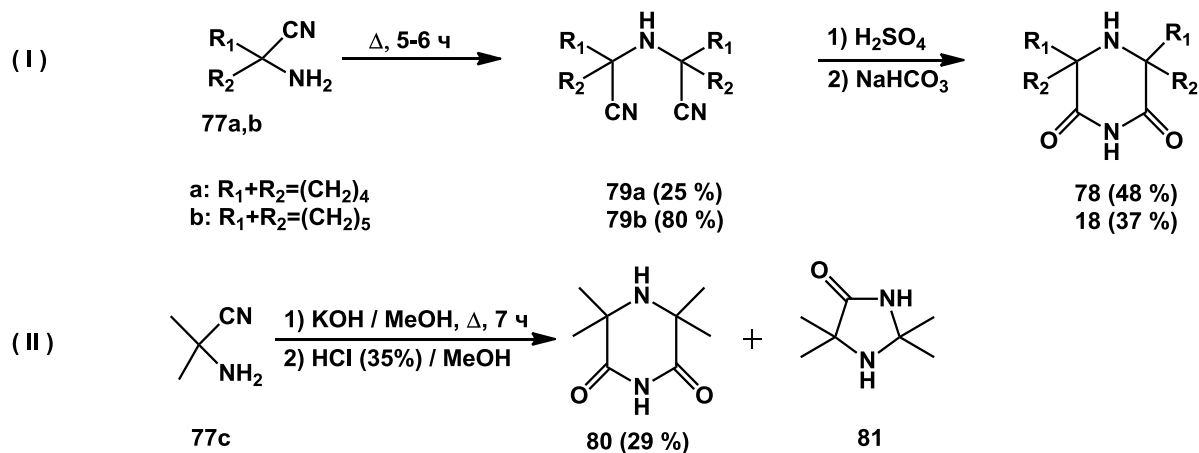


Схема 31

Обработка 2,6-диоксопиперазинов литийалюмогидридом позволяет в одну стадию перейти к бескислородным ПА (схема 32) [20].

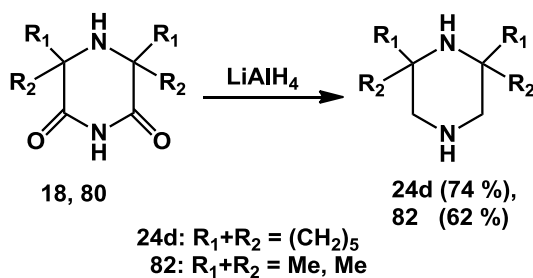


Схема 32

Окислить спиро-производные типа **18** и **82** в НР достаточно непросто, что было наглядно показано при обсуждении реакционной способности ПА **18** и **19** (с. 17).

Более общий синтетический подход, позволяющий получать тетразамещенные пиперазины-2, базируется на использовании т.н. реакции Барджеллини. Реакция представляет собой конденсацию β-диаминов с кетонами и хлороформом (или бромформом) в щелочной среде. Синтез проводят в двухфазной системе в условиях фазового переноса, в присутствии концентрированного водного раствора щелочи [69]. Согласно данным работы [43], получаемый из хлороформа в щелочной среде трихлорметильный анион реагирует с кетоном, давая дихлороксиран, который в свою очередь реагирует по более доступной, первичной, аминогруппе β-диамина. В результате образуется ациклический продукт **83**, который циклизуется с образованием целевого ПА **84**, либо промежуточного α-лактама **85**. Раскрытие лактамного цикла **85** происходит посредством внутримолекулярной нуклеофильной атаки

второго атома азота (в этом случае также образуется **84**), либо под действием галогенид-аниона, присутствующего в реакционной среде (тогда образуется ациклический продукт типа **86**). Конденсация, таким образом, приводит к образованию двух продуктов: целевого 3,3,5,5-тетраалкил-замещенного пиперазинона-2 типа **84** и нежелательного соединения **86** (схема 33).

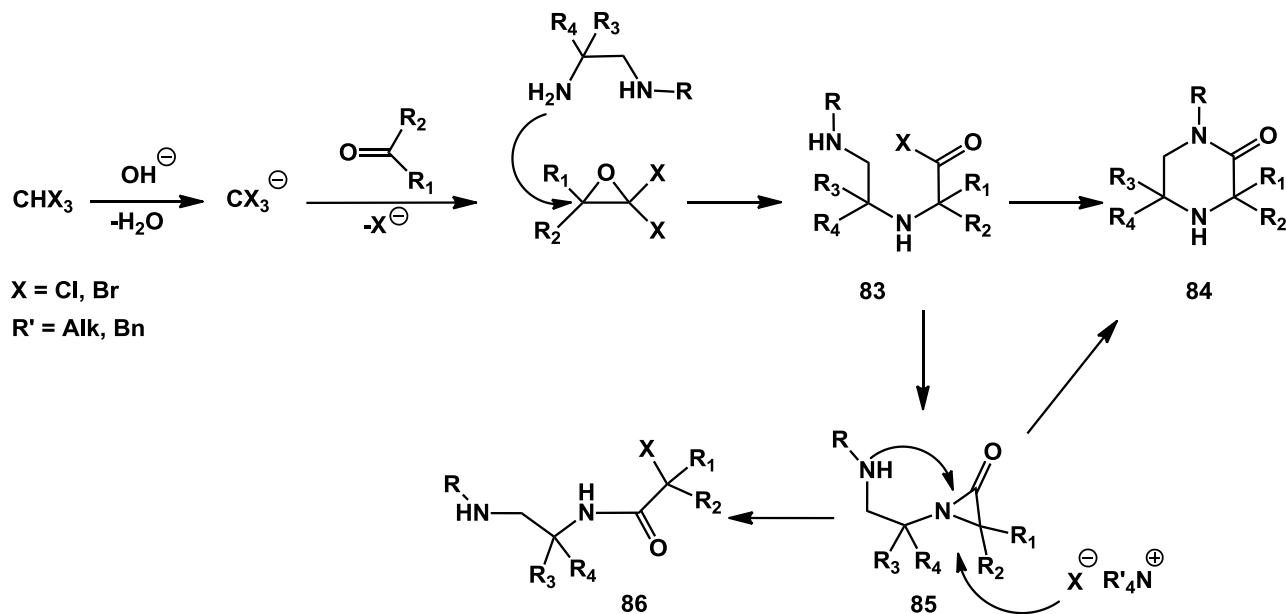


Схема 33

Региоселективность, а также скорость реакции Барджеллини существенно повышаются в присутствии катализатора фазового переноса (КФП). Например, в реакции, представленной на схеме 34, если КФП = BnNEt<sub>2</sub>Cl, то соотношение продуктов **84a** : **86a** = 86 : 14, а если КФП = BnNEt<sub>2</sub>Cl : NaCN = 2 : 6, то соотношение **84a** : **86a** = 95 : 5 [70]. Такого же повышения региоселективности, как при добавлении цианида натрия, можно добиться, используя соответствующий циангидрин вместо кетона.

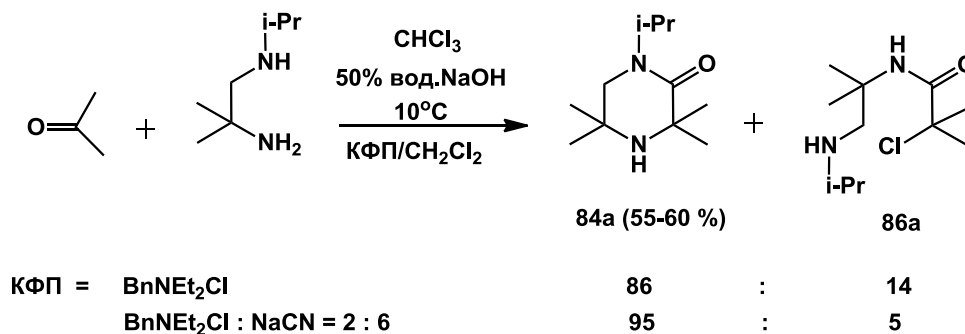


Схема 34

Исходные β-диамины могут быть получены с высоким выходом (~80 %) по реакции Манниха: вторичное нитросоединение обрабатывают смесью первичного амина с формальдегидом, после чего нитрогруппу восстанавливают водородом на скелетном никеле [71] (схема 35).

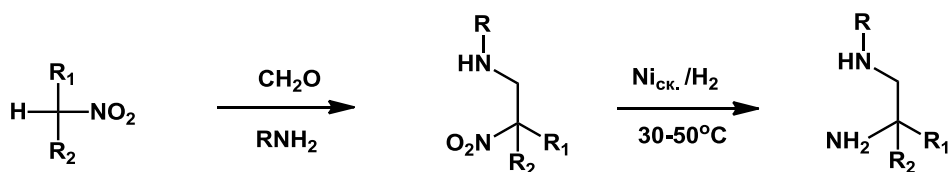


Схема 35

Синтез большого числа 2-оксопиперазинов и их НР, в том числе содержащих 3 или 4 объемных заместителя в положениях 3 и 5 (**84b-f** и **87b-f**, см. схему 36), описан в патенте [72].

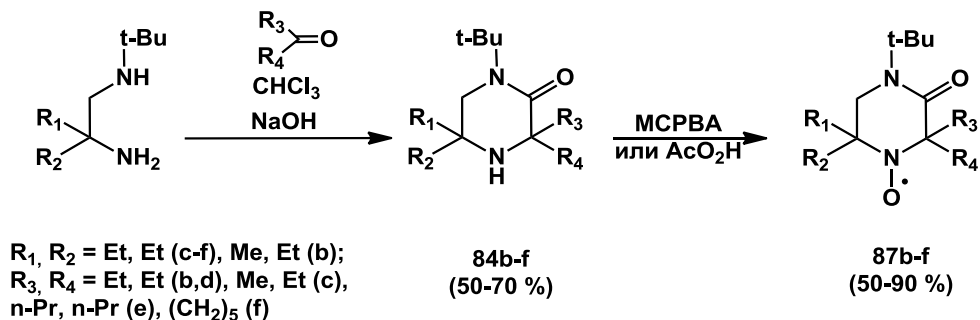


Схема 36

Помимо 2-оксопиперазинов реакция Барджеллини может, хотя и менее успешно, применяться для получения ПА ряда 2-оксоморфолина. Так, в патенте [72] содержится описание синтеза морфолинонов **88** и соответствующих НР **89** (схема 37). Вместо  $\beta$ -диаминов в этом случае используются  $\beta$ -аминоспирты, методы получения которых будут рассмотрены в следующем разделе, посвященном синтезу на их основе пятичленных гетероциклических ПА ряда оксазолидина.

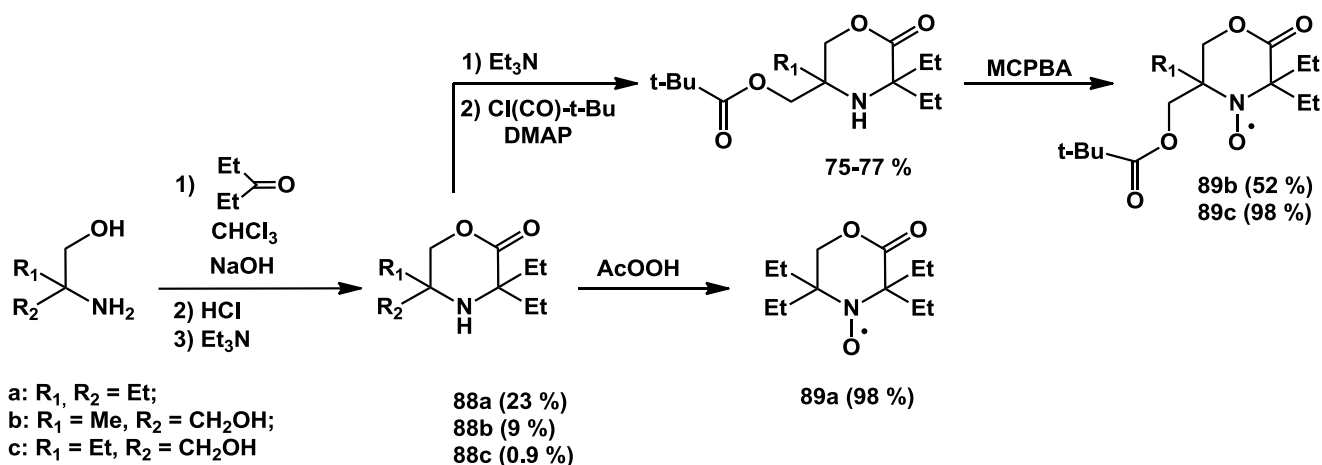


Схема 37

В отличие от 2,6-диоксопиперазинов восстановление 2-оксоморфолинов литийалюмогидридом сопровождается раскрытием гетероцикла с образованием 1,5-диолов **90**. Повторная циклизация, приводящая к морфолинам **91**, происходит под действием метансульфоновой кислоты при нагревании в инертной атмосфере [73] (схема 38).

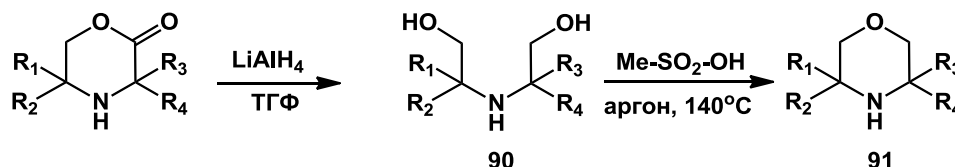


Схема 38

### 1.2.1.3.3 Оксазолидины

Оксазолидин-N-оксиды представляют собой тот случай, когда наиболее удобным является использование одного синтетического подхода вне зависимости от стерического объема заместителей. Оксазолидины получают, конденсируя β-аминоспирты с кетонами в присутствии кислотного катализатора при постоянном удалении воды [30] (схема 39). Отсутствие в системе воды является основным условием успешного синтеза, поскольку образующийся продукт гидролизуеться очень быстро. Для этой цели обычно используется азеотропная отгонка воды или, что предпочтительно, связывание ее безводным карбонатом калия в насадке Дина-Старка [15, 74]. По той же причине окисление оксазолидинов в НР осуществляют только в сухих органических растворителях.

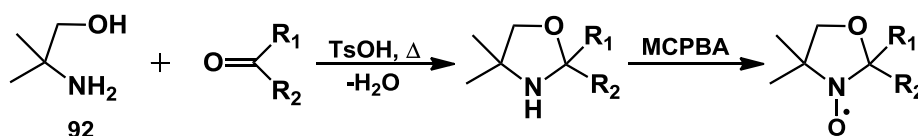


Схема 39

Подавляющее большинство известных оксазолидинов являются продуктами взаимодействия 2-амино-2-метилпропанола-1 (92) с разнообразными карбонил-содержащими соединениями (схема 39). Пространственно затрудненные кетоны, зачастую, вступают в реакцию достаточно вяло. Конденсацию с их участием осуществляют в более жестких условиях, иногда при этом аминоспирт 92 используют в качестве растворителя [15, 30]. Выходы продукта конденсации (в среднем 40-80 %) обычно понижаются с ростом стерических затруднений, но в некоторых случаях могут превышать 90 % [75]. Окисляются же оксазолидины достаточно тяжело, и выходы на этой стадии не превышают 60 % даже для незатрудненных субстратов.

ПНР в оксазолидиновом ряду известно немного. К примеру, НР 93 был получен для использования его в качестве контролирующего агента радикальной полимеризации. В ходе синтеза этого НР 1-амино-1-циклогексанкарбоновую кислоту 94 восстанавливают избытком литийалюмогидрида до соответствующего аминоспирта 95. Взаимодействие соединения 95 с



циклогексаноном в присутствии TsOH приводит к амину **96**, окисление которого MCPBA дает ПНР **93** [76] (схема 40).

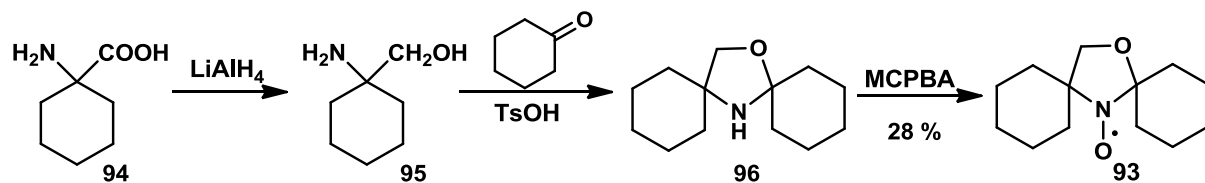


Схема 40

В работе [77] описывается синтез ПА и соответствующих НР, содержащих в качестве заместителей 2 или 3 адамантовых спиро-фрагмента (схема 41).

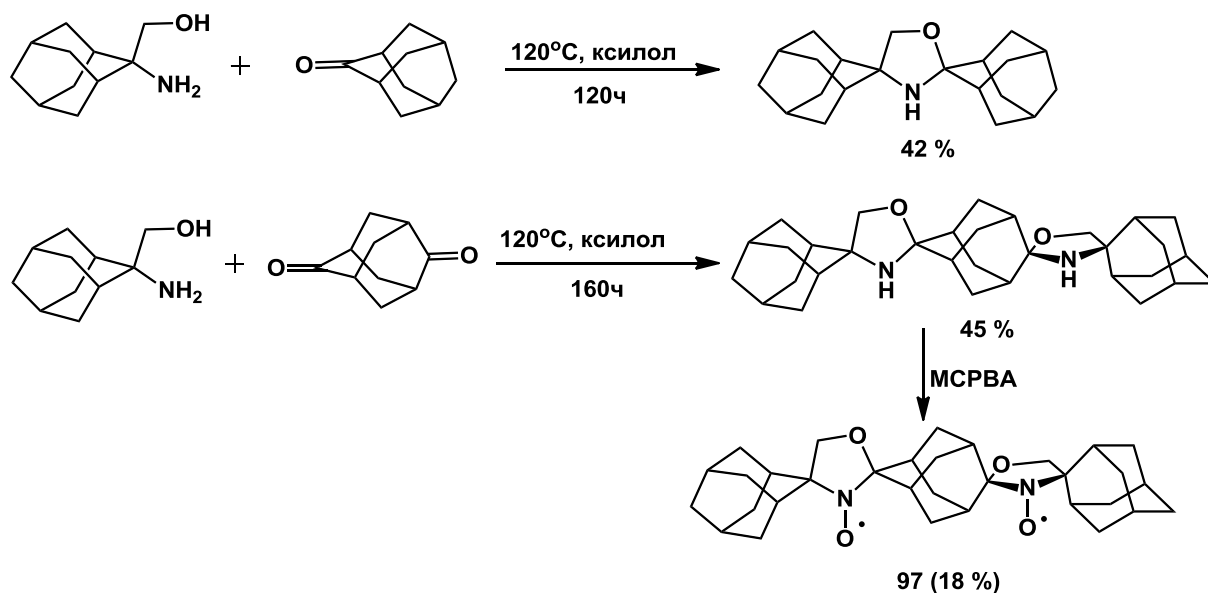


Схема 41

Также представляет интерес серия ди- и полирадикальных соединений, синтезированных по стандартной схеме с использованием в качестве β-аминоспирта 4-амино-4-гидроксиметил-2,2,6,6-тетраметилпиперидина (**98**), потенциального предшественника НР (схема 42). К этой серии принадлежит, в том числе, один из первых стероидных НР - бирадикал **99**, синтезированный на основе 5α-холестано-3 (схема 42-I) [75]. Радикалы **99** [75], **100** [78, 79] и **101** [80], а также бирадикал **97** (см. схему 41) отличает жесткость скелета молекулы, исключая возможность свободного вращения нитроксильных групп друг относительно друга, благодаря чему они обладают характерными чувствительными к влиянию окружающей среды спектрами ЭПР. В 1970-х-1980-х гг спектроскопические свойства этих полирадикальных соединений использовались для изучения сложных надмолекулярных систем (соединений включения на основе циклодекстринов [78], биологических мембран [75] и др.)

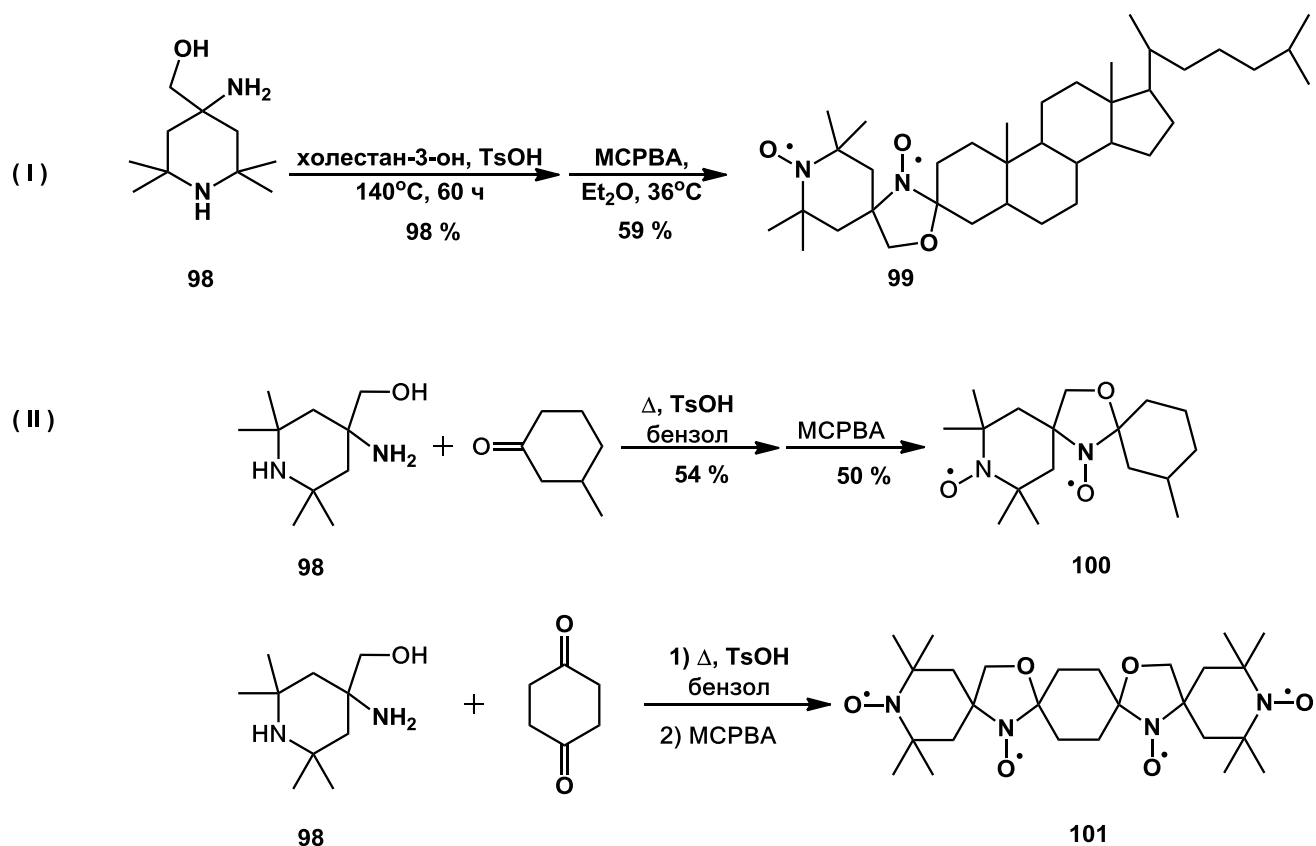


Схема 42

В некоторых случаях вместо кетонов в синтезе оксазолидинов удобнее использовать соответствующие кетали. Поскольку вместо воды при этом образуется спирт, то необходимость в азеотропной отгонке первой отпадает. Этот прием позволил получить камфеновые производные **17a-c**, синтез которых не удастся осуществить стандартным путем (схема 43) [31]. Окисление аминов **17a-c** в НР также является нетривиальной задачей (см. с. 16).

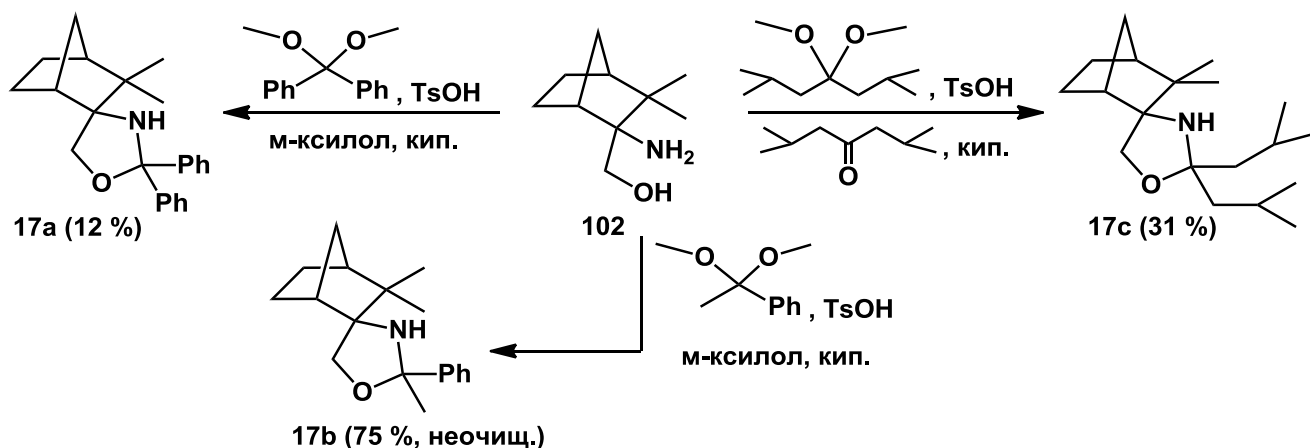
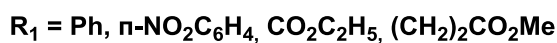
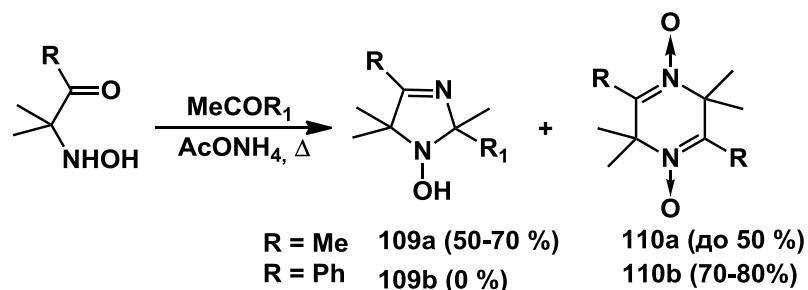


Схема 43

Примечательно, что используя в синтезе энантиомерные  $\beta$ -аминоспирты (-)-**102** и (+)-**102**, оксазолидины **17a** и **17c** могут быть получены в виде индивидуальных энантиомеров, а **17b** – в виде смеси 2-х эпимеров.

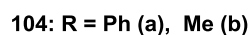
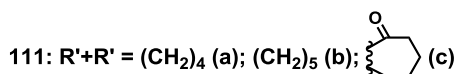
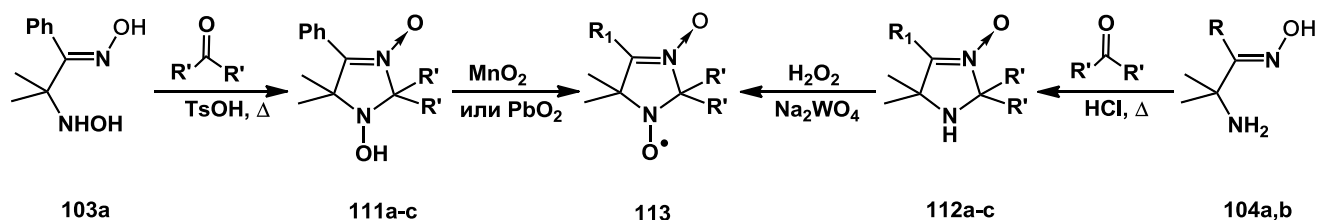


ции гидроксиаминокетона - дигидропиразинов **110a,b** (схема 45), особенно, если реакция не завершается в течение 5 часов. В случае если R=Ph, практически с любыми субстратами образуется только пиразин **110b** [85]. Образование **110a,b**, очевидно, является термодинамически предпочтительным, и ацетат аммония способствует его быстрому накоплению.



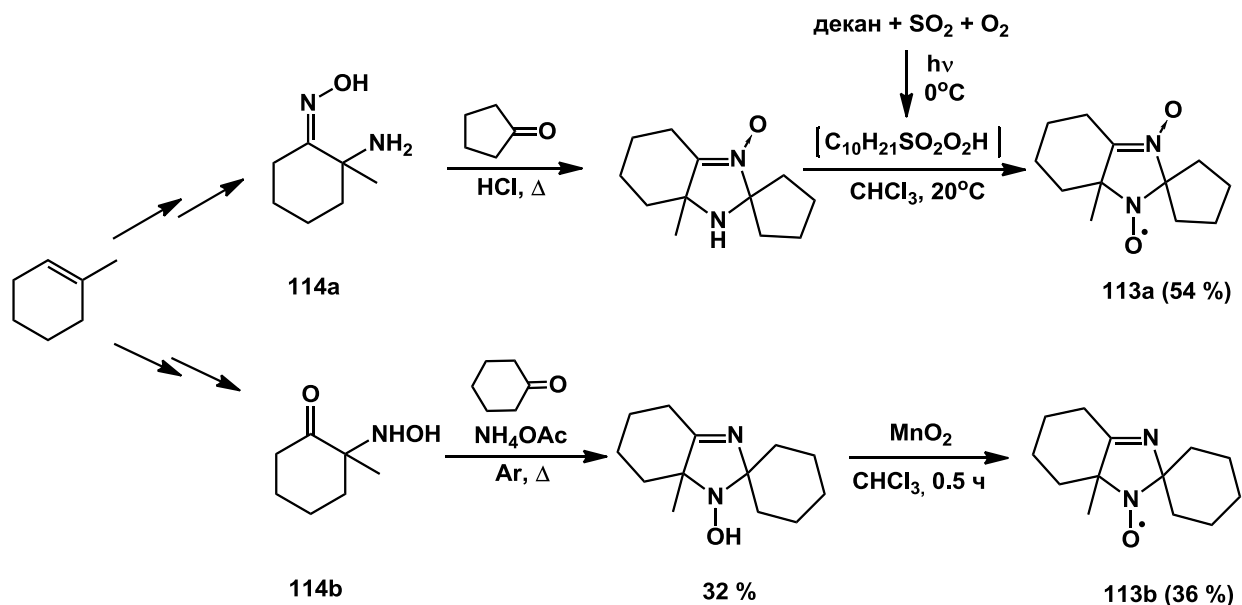
**Схема 45**

Ввести в положение 2 гетероцикла целевых 3-имидазолинов пару объемных заместителей не составляет особого труда, если в 5-м положении находится пара метильных групп. Так, конденсация гидроксиаминоксима **103a** с алициклическими кетонами [82], даже такими затрудненными, как 1,2-циклогександион [86, 87], завершается за 3-6 ч и дает хорошие выходы соответствующих 3-имидазолин-3-оксидов **111**. Аминооксимы **104a,b** вступают в реакцию еще более охотно, что позволяет конденсировать их с более широким спектром метил- и циклоалкилкетонов [82, 83], включая ТАА [88], с образованием имидазолинов **112** (схема 46). Под действием подходящих окислительных систем **111** и **112** легко превращаются в соответствующие НР **113**.

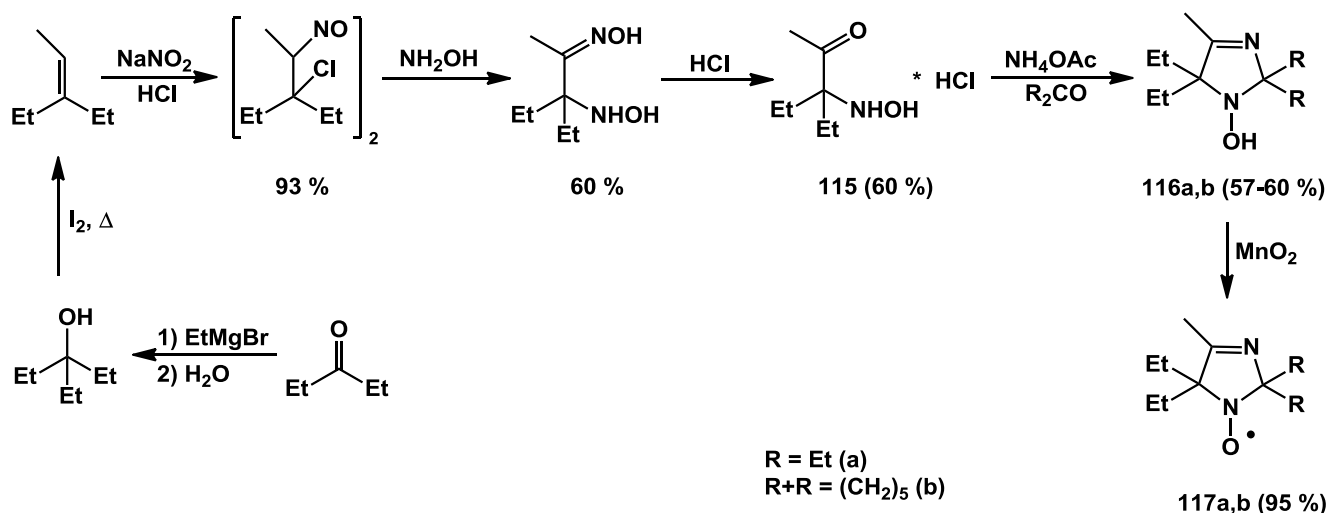


**Схема 46**

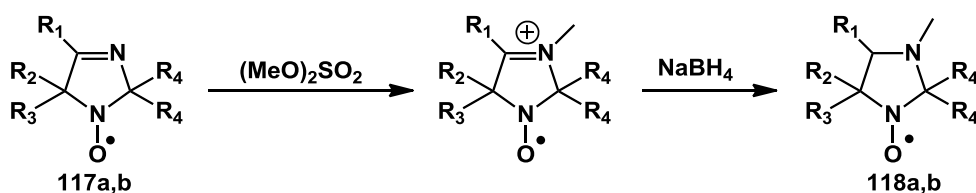
Примеров получения НР с большим, чем 2, числом объемных заместителей очень мало. На схеме 47 представлен синтез НР **113a** [89] и **113b** [90], содержащих конденсированный цикл, исходя из производных 1-метилциклогексена **114a,b** [91].



Известные примеры получения ПНР с четырьмя объемными заместителями сводятся к реакциям 3-гидроксиамино-3-этилпентанона-2 (**115**), получаемого из диэтилкетона (схема 48) [10, 90, 92]. Конденсации этого гидроксиаминокетона с кетонами в присутствии ацетата аммония с хорошими выходами приводят к образованию 1-гидрокси-2,5-дигидроимидазолов **116a,b**. На воздухе эта реакция осложняется окислением образующихся ПГА в соответствующие ПНР **117a,b** и гидроксиаминокетона **115** в нитрозосоединение, поэтому конденсацию проводят в инертной атмосфере [10].



ПНР ряда имидазолина легко превратить в имидазолидиновые производные алкилированием по атому азота в третьем положении гетероцикла с последующим восстановлением иминовой соли боргидридом натрия. Нитроксильный и другие фрагменты молекулы при этом не затрагиваются [10, 40, 90] (схема 49).



118 (a):  $R_1 = \text{Me}, R_2 = R_3 = R_4 = \text{Et}$

118 (b):  $R_1+R_2 = (\text{CH}_2)_4, R_3 = \text{Me}, R_4+R_4 = (\text{CH}_2)_5$

Схема 49

Имидазолидиновые НР являются менее сильными окислителями из-за отсутствия электроноакцепторного эффекта фрагмента  $\text{C}=\text{N}$ , и, кроме того, обладают весьма чувствительным к изменению уровня pH спектром ЭПР. В связи с этим, они более привлекательны для использования в биофизике, чем их имидазолиновые аналоги.

Тем не менее, применение ПНР типа **118a,b** в функциональной ЭПР томографии, может быть ограничено из-за снижения чувствительности, связанного с уширением линий спектра. Затруднение вращения этильных заместителей в этих соединениях приводит к появлению больших констант СТВ на соответствующих метиленовых атомах водорода, т.е. атомах водорода (протия) при  $\beta$ -углеродных атомах у нитроксильной группы [93]. Чтобы минимизировать нежелательное влияние окружения на нитроксильный фрагмент, методики, представленные на схемах 48 и 49, были переработаны для синтеза октадейтерированного ПНР **118-D** (схема 50) [93]. В качестве исходных дейтеросодержащих соединений в этом синтезе используют  $\text{D}_2\text{O}$  и бромэтан- $\text{D}_5$ . Для обогащения дейтерием пентанон-3 перемешивают с 5% раствором  $\text{NaOD}$  в  $\text{D}_2\text{O}$  до исчезновения сигнала метиленовых протонов в спектре ЯМР  $^1\text{H}$ . Далее пентанон-3- $\text{D}_4$  обрабатывают этилмагний бромидом, приготовленным из бромэтана- $\text{D}_5$ , и нагревают в присутствии йода для получения 3-этилпентена-2- $\text{D}_7$ . Процедура получения гидроксиаминокетона **115-D** из 3-этилпентена-2- $\text{D}_7$  не отличается от описанной для его недейтерированного аналога. Соединение **115-D** содержит в среднем 6 атомов дейтерия в фрагменте  $\text{Et}_2\text{C}$ , как результат статистического распределения  $\text{CD}_3$  групп, и дополнительно обогащается дейтерием путем многократного растворения его в  $\text{MeOD}$  и последующего удаления растворителя при пониженном давлении. Конденсация **115-D** с 3-этилпентаноном- $\text{D}_4$  осуществляется в присутствии  $\text{ND}_4\text{OAc}$  и  $\text{MeOD}$ . Дальнейшее превращение образующегося гидроксиамина в ПНР **118-D** проводится также как описано для **118a**. Полученный радикал обладает значительно более интенсивным и простым для обработки ЭПР сигналом. Таким образом, проблема может быть полностью решена путем изотопного замещения в молекуле спинового зонда. Однако в настоящий момент известны лишь единичные примеры получения дейтерированных ПНР. Синтез еще одного pH-чувствительного спинового зонда на основе гидроксиаминокетона **115-D** будет рассмотрен в разделе "Имидазолины и имидазолидины" (с. 66).

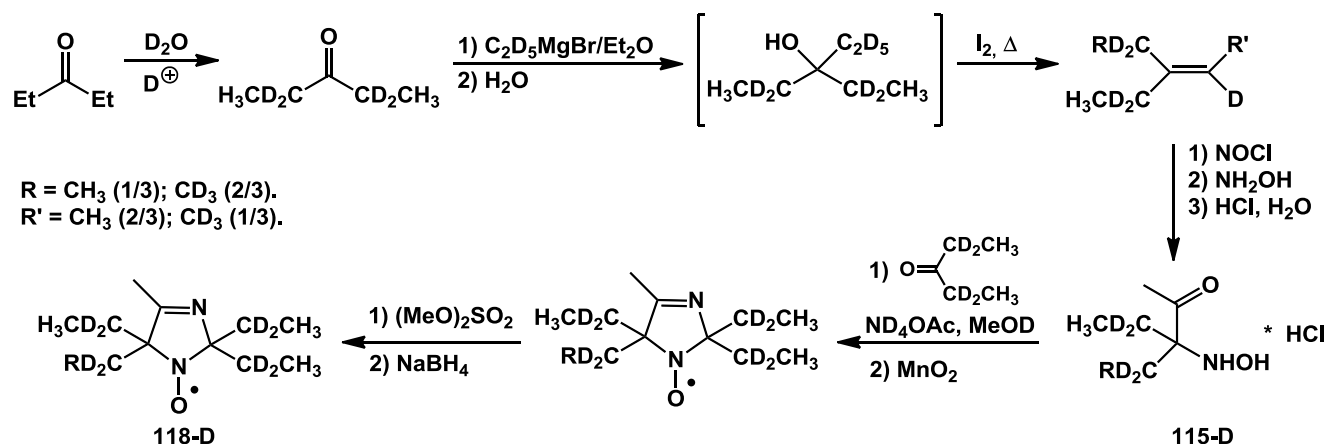


Схема 50

Конденсация  $\alpha$ -аминонитрилов типа **74** с кетонами в основной среде позволяет получать ПА ряда 4-оксоимидазолидина с выходами до 90% [94]. В работе [95] на основе экспериментов с использованием  $\alpha$ -аминонитрилов, меченных изотопом  $^{15}\text{N}$ , для этой реакции был предложен следующий механизм (схема 51).

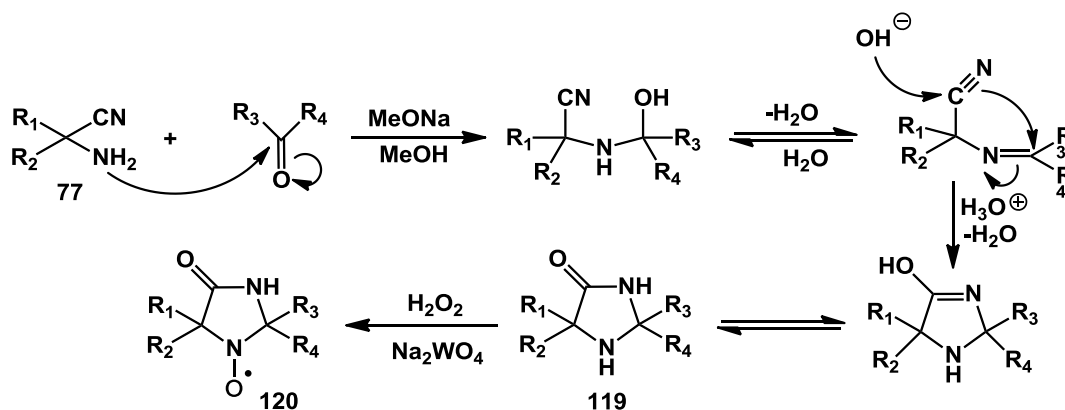


Схема 51

Образующиеся имидазолидиноны **119** легко окисляются перекисью водорода с вольфрамом в соответствующие НР **120**. Этим путем были получены интересные ПНР **117a-e**, в том числе бирадикальные (рисунок 5) [94].

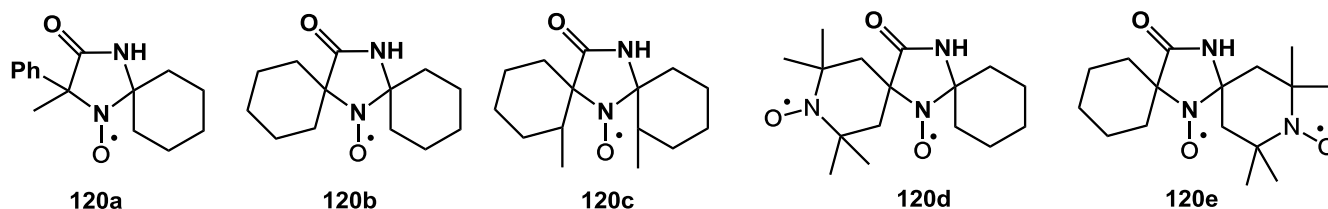


Рисунок 5

Исходные  $\alpha$ -аминонитрилы **77** получают из кетонов, аммиака и цианида. Благодаря обратимости этого процесса, в отсутствие других кетонов  $\alpha$ -аминонитрилы могут вступать в реакцию самоконденсации (см. схему 52-I) [95]. По-видимому, самоконденсация является и

основным побочным процессом, протекающим при обработке циклогексаноном аминонитрилов **77a,d**, поскольку помимо ожидаемых имидазолидинонов **119a,d**, из реакционных смесей были выделены значительные количества нежелательного продукта **119b** (схема 52-II). Еще более показательной является реакция циклогексанона с 2-аминоизобутиронитрилом, при проведении которой в абсолютированном метаноле наблюдается образование ожидаемого имидазолидинона **119f** с выходом 90%, тогда как во влажном растворителе в основном образуется **119b** (выход 80%) (схема 52-II). Очевидно, иминопропан гидролизуется быстрее, чем иминоциклогексан, а циклогексанон превращается в  $\alpha$ -аминонитрил легче, нежели другие диалкилкетоны. Таким образом, как и в ряде описанных выше случаев, конденсации  $\alpha$ -аминонитрилов и кетонов различной природы протекают более успешно в безводных средах.

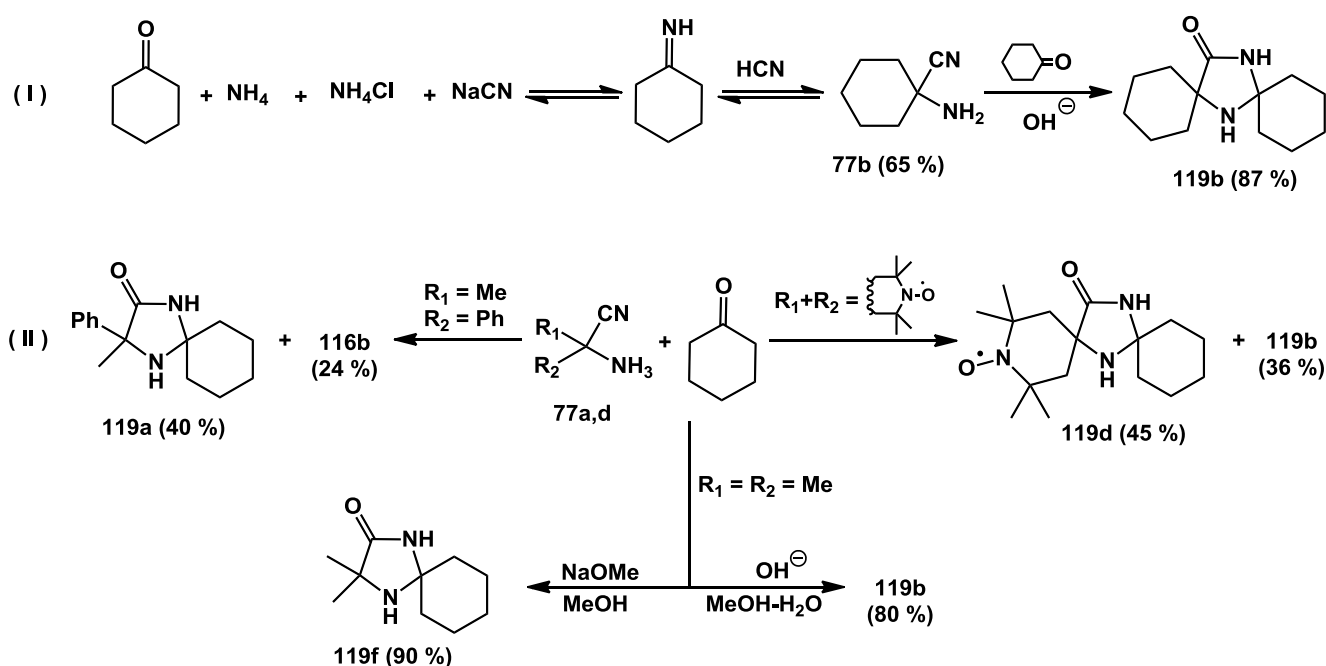


Схема 52

\*\*\*

Рассмотренные в этом разделе варианты конструирования ПНР посредством формирования связи C-N являются модификацией традиционных подходов к синтезу азот-содержащих гетероциклических соединений и НР. Большинство подходов, так или иначе, сводятся к реакциям конденсации, хотя используемые структурные блоки и реакционные условия отличаются большим разнообразием. В разделе описаны синтезы ПНР - производных пиперидина, азепана и диазепана, пирролина и пирролидина, морфолина, пиперазина, оксазолидина, 3-имидазолина и имидазолидина. Однако для всей группы методов характерны такие недостатки, как узкая применимость (некоторые из них подходят для препаративного получения только одного конкретного ПНР), многостадийность, протекание нежелательных побочных процессов а, следова-



тельно, необходимость разделения сложных смесей и невысокие выходы целевых продуктов. Кроме того, перечень вводимых заместителей в основном ограничивается алкильными (этильными и спироциклогексановыми) и фенильными группами, и среди описанных в разделе соединений почти нет таких, которые содержали бы функциональные группы в боковой цепи.

ПНР других структурных классов, в частности ациклические, обычно не получают посредством формирования С-N-связи с азотом нитроксильной группы. Ациклические, а также ряд упомянутых выше классов ПНР (например, пирролидин-N-оксиды, 3-имидазолин- и имидазолидин-N-оксиды) чаще получают путем формирования связи С-С с атомом углерода, соседним с потенциальной нитроксильной группой, о чем пойдет речь в следующем разделе.

## 1.2.2 Получение предшественников пространственно затрудненных нитроксильных радикалов через формирование связи С-С

### 1.2.2.1 Алкилирование 1-*трет*-бутил-2,6-диметилпиперидин-1,2,6-трикарбоксилата

Оригинальный подход к синтезу ПНР ряда пиперидина посредством введения объемных заместителей в уже сформированный гетероцикл предложен в работе [96]. Ключевая стадия синтеза представляет собой алкилирование дипольно стабилизированного дикарбаниона 1-*трет*-бутил-2,6-диметилпиперидин-1,2,6-трикарбоксилата **121** (схема 53).

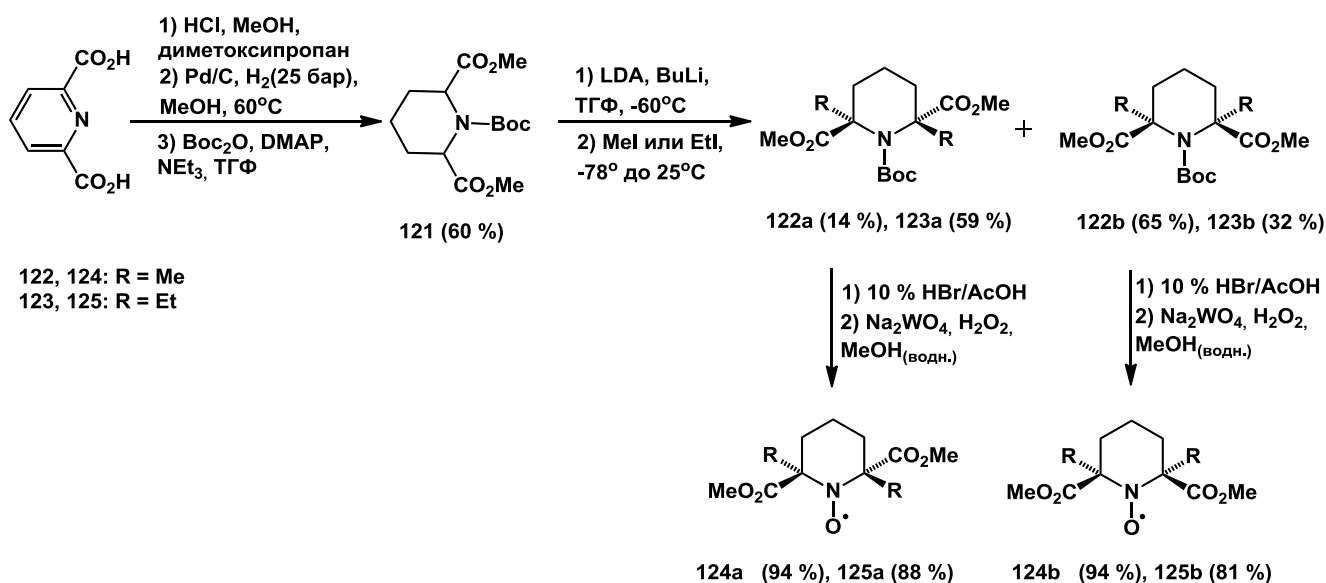


Схема 53

Отщепление соответствующих протонов под действием литийорганических соединений становится возможным благодаря наличию в молекуле **121** активирующих групп. Так, обра-

зующийся анион стабилизируется метоксикарбонильной группой с одной стороны и формальным диполем с другой. Формально дипольно-стабилизированные карбанионы – частицы, в которых индуктивная стабилизация отрицательного заряда на углероде обеспечивается  $\alpha$ -гетероатомом, являющимся положительным концом диполя [97]. В рассматриваемом случае роль диполя играет N-Вос фрагмент молекулы (схема 54).

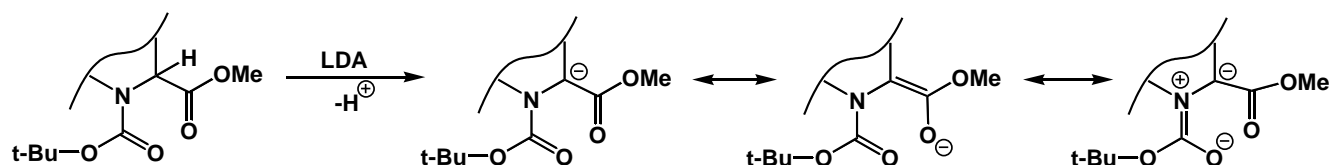


Схема 54

Алкилирование **121** метил- или этилиодидом приводит к образованию 2-х диастереомерных продуктов **122** или **123** соответственно: рацемического (**a**) и мезо-формы (**b**), которые легко могут быть разделены хроматографически (схема 53). Соотношение продуктов, очевидно, определяется пространственной доступностью второго реакционного центра после присоединения одного заместителя. Так, в случае небольших метильных групп оба заместителя подходят к молекуле с одной и той же стороны, и в реакции преимущественно образуется мезо-форма **122b**, тогда как этильные группы, по-видимому, создают большие стерические затруднения, что приводит к увеличению выхода рацемата **123a**. Дальнейшее снятие Вос-защиты с азота и окисление системой  $\text{H}_2\text{O}_2\text{-Na}_2\text{WO}_4$  приводит к высоким выходам обоих изомеров НР **124** и **125** (схема 53).

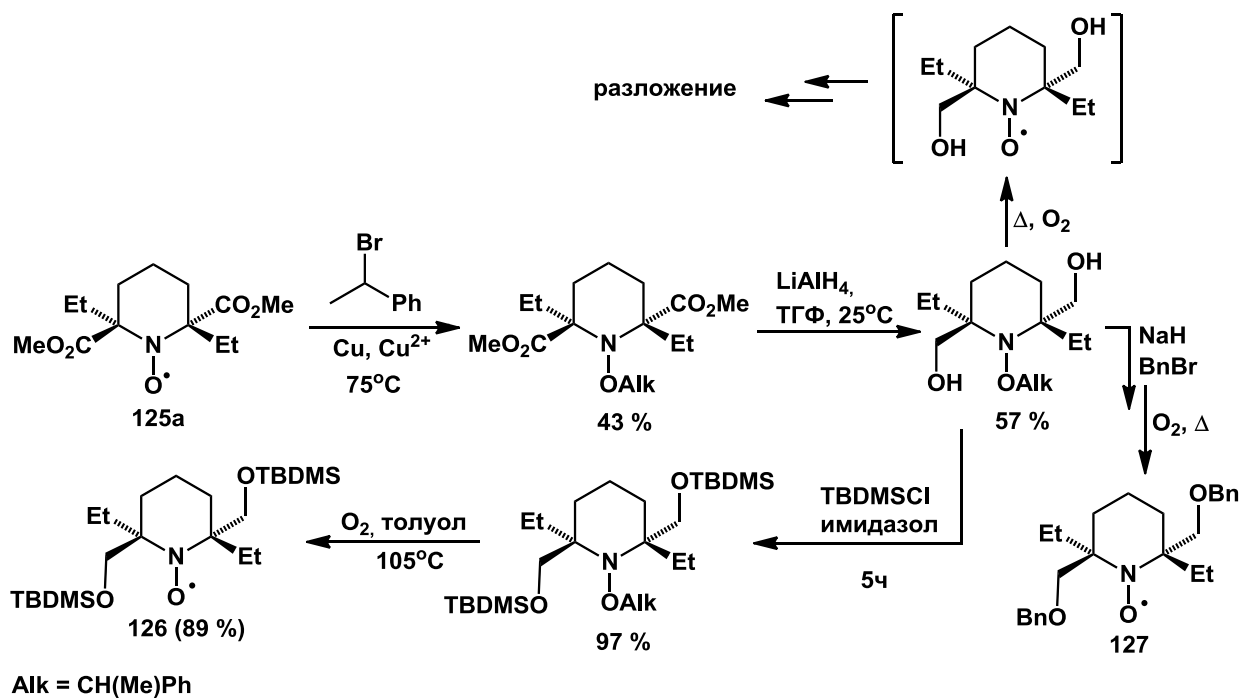


Схема 55

Метоксикарбонильные заместители в НР **124** и **125** могут быть восстановлены в гидроксиметильные при условии защиты нитроксильной группы посредством трансформации ее в

алкоксиамин (к примеру, см. схему 55). Оказалось, однако, что подобные гидрокси-замещенные НР неустойчивы и разлагаются, предположительно, в результате бимолекулярного процесса, представленного на схеме 56. Вместе с тем производные **126** и **127**, в которых гидрокси-группы снабжены *tert*-бутилдиметилсилильной или бензильной защитой, оказались устойчивыми и зарекомендовали себя как одни из наиболее эффективных регуляторов контролируемой радикальной полимеризации стирола и *n*-бутилакрилата [96].

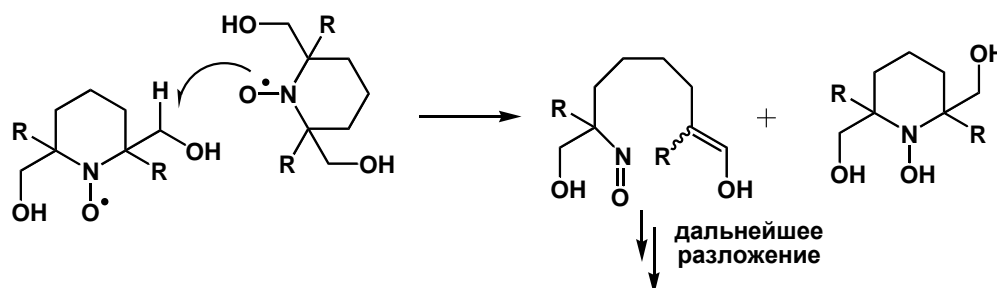


Схема 56

### 1.2.2.2 Реакции лактамов с металлоганическими соединениями

*N*-Замещённые фталимиды и циклические имидаты способны реагировать с несколькими эквивалентами металлоганического соединения, в результате чего к атому (-ам) углерода, соседнему (-им) с амино-группой, в одну стадию присоединяется сразу два (четыре) заместителя. Это позволяет избежать поэтапного введения заместителей и сильно упрощает синтез ПА, но вместе с тем исключает введение неодинаковых заместителей.

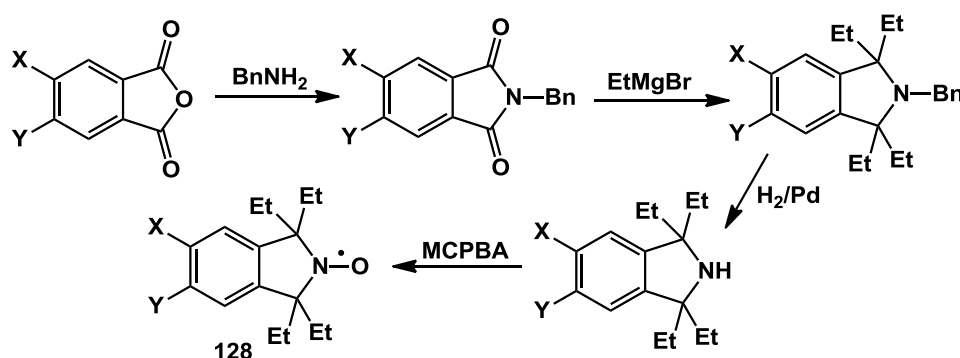


Схема 57

Простейшая схема синтеза изоиндолиновых ПНР типа **128** выглядит следующим образом (схема 57). Ключевой стадией является взаимодействие фталимидов с реактивами Гриньяра. Привлекательность изоиндолиновых нитроксидов обуславливается как их высокой устойчивостью, так и возможностями введения и модификации функциональных групп в ароматическом кольце молекулы. Так, к примеру, на основе замещенных фталевых ангидридов и фталимидов были получены ПНР **128a,b** [11] и **128c-e** [13] с гидрофильными заместителями, а

также бирадикал **128f** с нитроксильными группами разной степени затрудненности [98] для биофизических и медицинских исследований (рисунок 6). Именно на примере нитроксидов этого типа впервые был обнаружен и описан эффект соседних с нитроксильной группой объёмных заместителей, понижающих склонность НР к восстановлению [11].

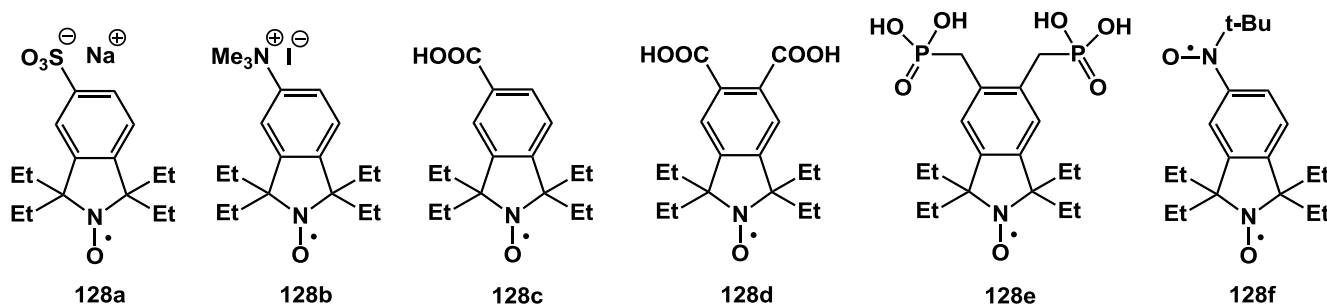


Рисунок 6

Алкилирование лактамов по атому кислорода приводит к образованию циклических имидатов (метоксииминов), обладающих более высокой реакционной способностью по отношению к реактивам Гриньяра, чем сами лактамы. Этот прием был использован в синтезе азетидинового НР **129** [99] (схема 58). Исходный метоксиимин **130** получали метилированием  $\beta$ -лактама **131**, который может быть синтезирован в одну стадию из изобутилена [100].

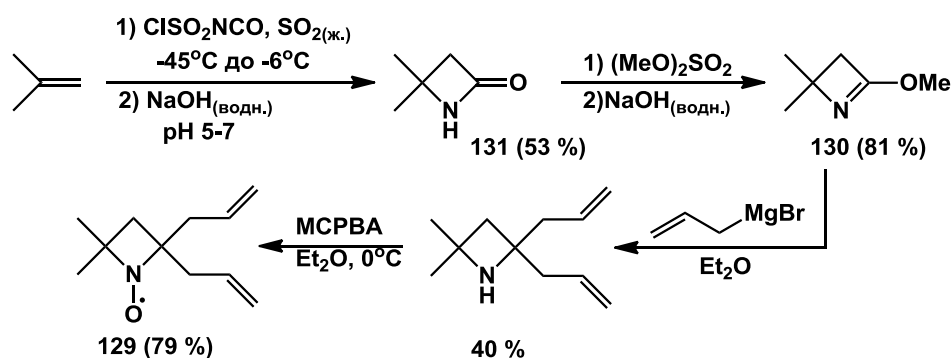


Схема 58

Взаимодействие имидата **132**, полученного из ацетата изоандролактама **133**, с аллилмагниевым бромидом позволяет ввести пару объёмных заместителей к азометиновому атому углерода с образованием стероидного ПА **134** (схема 59) [101]. Спиновая метка в соответствующем ПНР **135** встроена непосредственно в основной скелет молекулы, что позволяет получать на основе этого соединения различные функциональные производные, используя реакционную способность гидроксигруппы в третьем положении (ср. синтез стероидного бирадикала **99**, в который спиновая метка встраивается по положению 3 как спиро-фрагмент, см. с. 41).

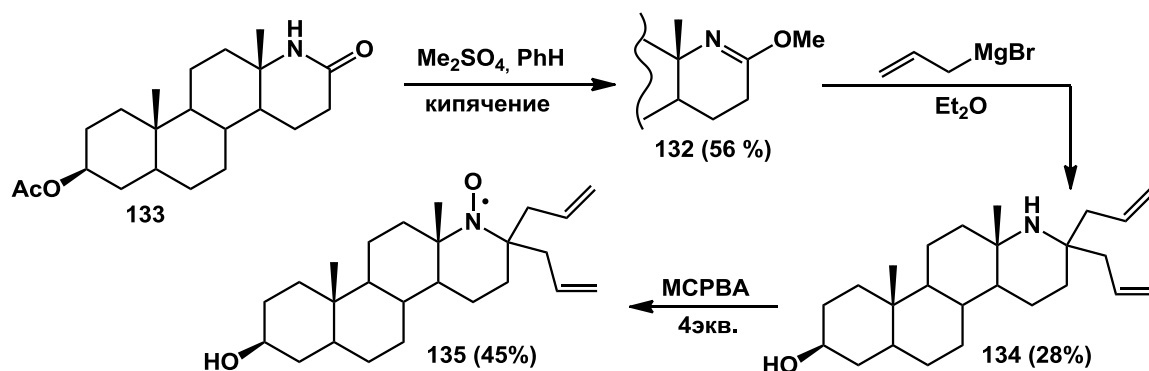


Схема 59

Спин-меченые аналоги природных стероидов могут принимать участие в метаболических процессах организма. С этим связан всплеск интереса к получению спиновых зондов такого строения в 1970 – 1980-х гг [102].

### 1.2.2.3 Синтезы на основе нитронов

Универсальной основой для синтеза ПНР путем формирования связи между атомом углерода при будущей нитроксильной группе и объемным заместителем являются нитроны. Химия этого класса соединений была весьма подробно изучена за последнее столетие. В частности, для нитронов было разработано большое число препаративных методов синтеза, что делает их весьма привлекательными и доступными синтонами [34, 103]. Среди способов присоединения заместителей к нитронному атому углерода можно выделить четыре основных типа химических превращений: взаимодействие нитронов со свободными радикалами, диполярфилами, нуклеофильными агентами, а также присоединение нуклеофила к катион-радикалу нитрона.

#### 1.2.2.3.1 Взаимодействие нитронов с радикальными агентами (спиновый захват)

Нитроны являются эффективными спиновыми ловушками [19]. Однако образующиеся при захвате свободных радикалов нитроксиды (их называют спиновыми аддуктами), имеют сравнительно короткие времена жизни и обычно регистрируются с помощью методов на основе ЭПР. Наиболее эффективными спиновыми ловушками являются альдонитроны. Образующиеся из них спиновые аддукты содержат атом водорода при атоме углерода, соседнем с нитроксильной группой, и склонны к быстрому диспропорционированию (см. начало раздела 1.1). Более пространственно затрудненные кетонитроны взаимодействуют с короткоживущими радикалами медленнее альдонитронов. Однако и в этом случае образующиеся НР претерпевают даль-

нейшие превращения, не позволяющие использовать спиновый захват для их препаративного получения. Чаще всего тетразамещенные спиновые аддукты рекомбинируют с более активными радикалами, превращаясь в алкоксиамины (см. с. 21). Поэтому способность нитронов к спиновому захвату преимущественно используется для изучения механизмов и кинетики радикальных процессов в химии и биологии.

### 1.2.2.3.2 Присоединение нуклеофила к катион-радикалу нитрона

В присутствии окислителей, таких как  $\text{PbO}_2$  или  $\text{MnO}_2$ , и нуклеофилов (спиртов, аммиака, фторидов и др.), нитроны превращаются в НР, содержащие у соседних атомов углерода группы, включающие гетероатом (O, N, S и др.). Реакция, вероятно, протекает через промежуточное образование под действием окислителя катион-радикала нитрона, к которому далее присоединяется нуклеофил (схема 60).

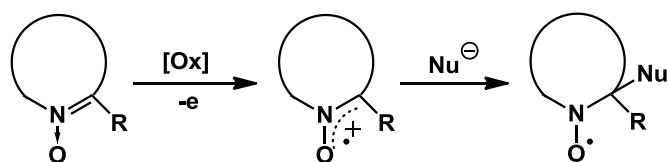
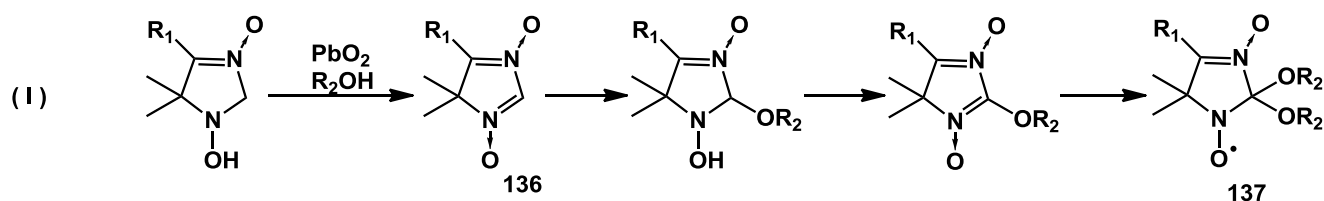
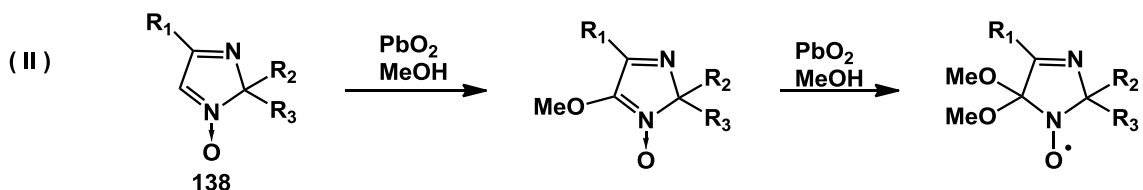


Схема 60

Альдонитроны в условиях реакции могут присоединять 2 и более заместителей. Так, динитроны **136** взаимодействуют с  $\text{PbO}_2$  и различными спиртами, давая НР **137** с объемным *гем*-диалкоксильным фрагментом (схема 61-I), а окислительное метоксилирование 2*H*-имидазол-1-оксидов **138** позволяет получать разнообразные диметокси-замещенные НР типа **139** (см. схему 61-II) [104, 105].



$R_1 = \text{Ph}$ , тиенил-2, фурил-2  
 $R_2 = \text{Me, Et, } i\text{-Pr; } R_2+R_2 = (\text{CH}_2)_2$



$R_1 = \text{Ph}$  (a,c,d), Me (b), *m*- $\text{NO}_2\text{-C}_6\text{H}_4$  (e), *p*- $\text{NO}_2\text{-C}_6\text{H}_4$  (f)  
 $R_2, R_3 = (\text{CH}_2)_5$  (a,b),  $(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$  (d),  $(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$  (c,e,f)

**139a-c** (60-80 %)  
**139d-f** (30-40 %)

Схема 61



Ещё более привлекательным представляется использование внутримолекулярной реакции 1,3-дипольного циклоприсоединения. В этой модификации реакция становится менее чувствительной к стерическим препятствиям и идёт даже с неактивированными алкенами.

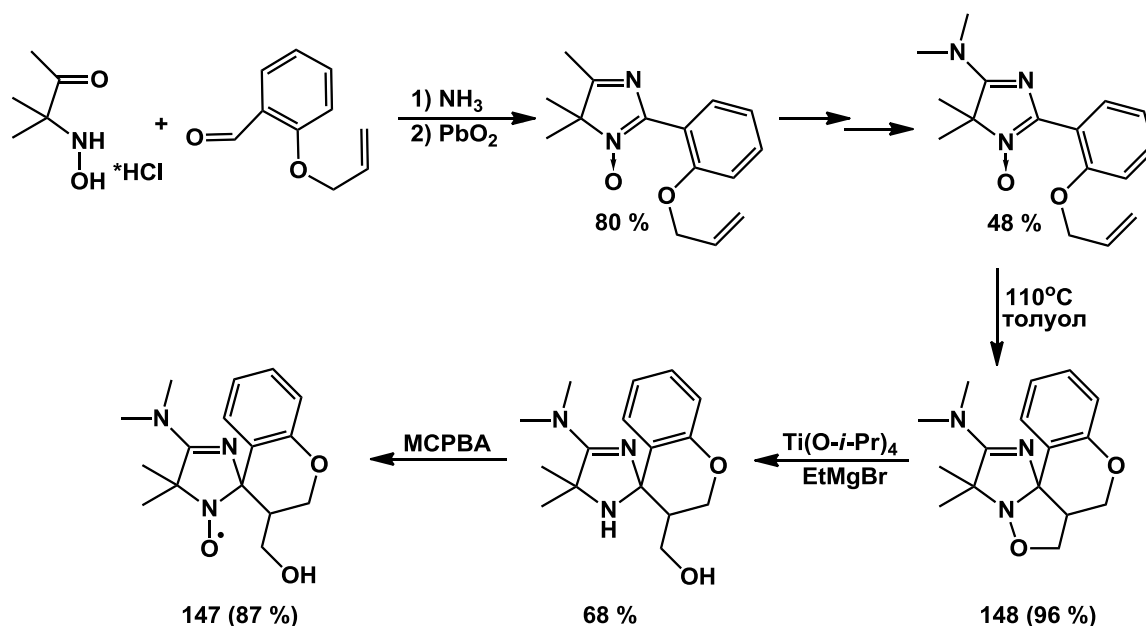
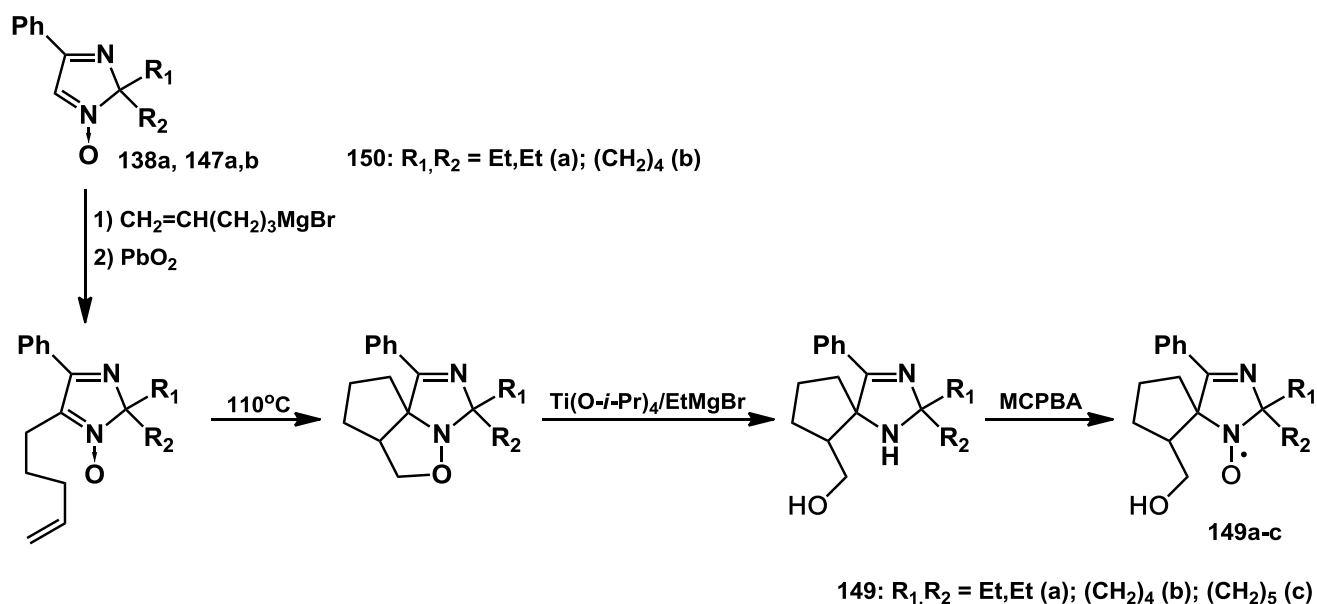


Схема 64

Впервые этот подход был применен в синтезе имидазолинового НР **147** с 3-гидроксиметилхромановым спирофрагментом (схема 64) [109]. Следует отметить, что раскрытие изоксазолидинового цикла в соединении **149** не происходит под действием большинства стандартных реагентов, включая  $\text{NaBH}_4$ ,  $\text{H}_2/\text{Pt}$ ,  $\text{Zn}/\text{HCl}$ ,  $\text{Zn}/\text{AcOH}$ ,  $\text{LiAlH}_4$  и  $\text{H}_2\text{O}_2/\text{Na}_2\text{WO}_4$ . Однако реакция успешно проходит при использовании соединений низковалентного титана согласно селективной методике, разработанной О. Кулинковичем и сотр. [110].

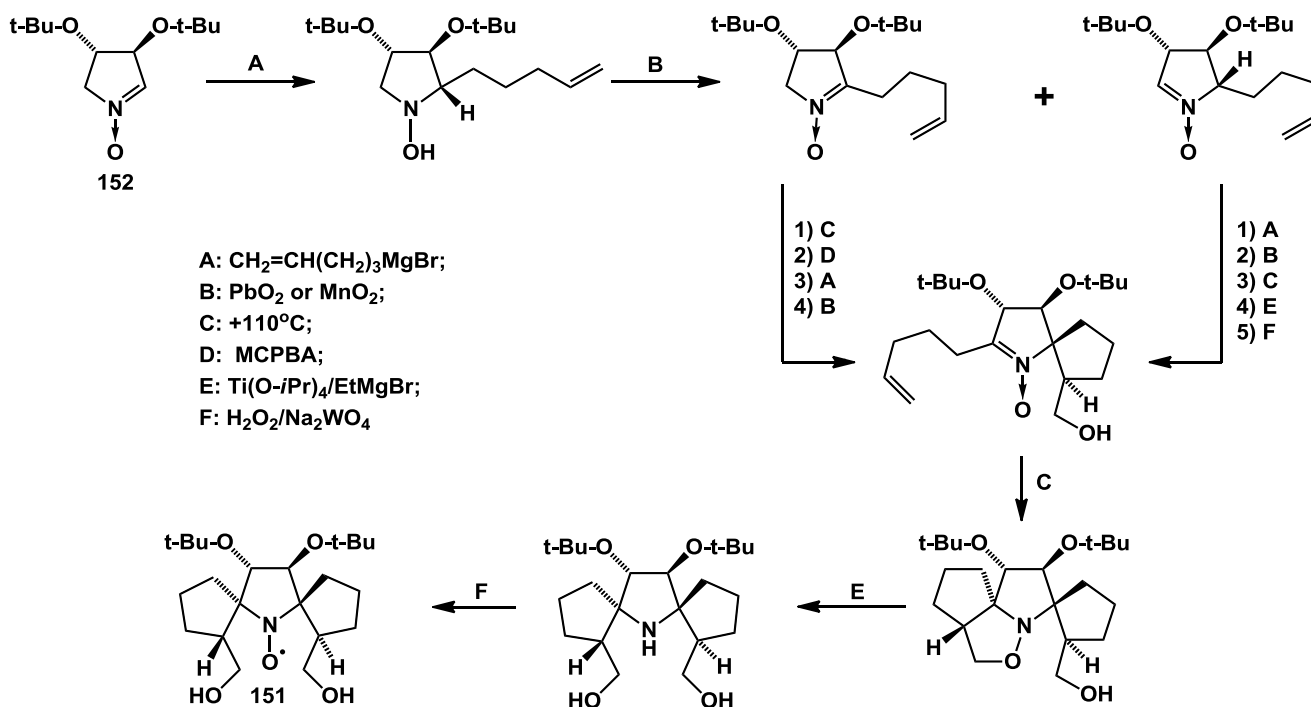
Синтетический подход, включающий последовательность из внутримолекулярного циклоприсоединения, раскрытия изоксазолидинового цикла и окисления образующегося ПА, оказался весьма удачным и позволил получить серию ПНР 3-имидазолина **149a-c**, исходя из альдонитронов 2*H*-имидазол-1-оксида **138a** и **150a,b** (схема 65) [111]. Эксперименты в области контролируемой радикальной полимеризации с участием НР **149** показали, что эти соединения обладают рядом преимуществ перед известными контролирующими агентами. Так, они позволяют проводить полимеризацию стирола и метилметакрилата (до конверсии мономера 55%) в контролируемом режиме, сохраняя при этом высокий процент живых цепей, и не требуют добавления вспомогательных веществ (ср. [112, 113]). Это дает возможность получать блоксополимеры виниловых и акриловых мономеров, используя один и тот же контролирующий агент.





## Схема 65

Наконец, накопленный опыт был реализован в синтезе пирролидинового ПНР **151** из оптически активного нитрона **152** [114], благодаря особенностям строения которого реакции на всех стадиях синтеза, кроме второй (окисления гидроксиамина в нитрон), идут стерео- и региоспецифично и приводят к единственному стереоизомерному продукту (схема 66) [115]. Было установлено, что, ПНР **151** обладает высокой устойчивостью к действию биогенных восстановителей (константа скорости восстановления аскорбатом  $8 \cdot 10^{-3} \text{M}^{-1} \text{s}^{-1}$ ), являясь прекрасной основой для создания спиновых меток.



## Схема 66

### 1.2.2.3.4 Синтезы с использованием металлоорганических соединений

В синтезе ПНР путем присоединения нуклеофильных агентов к нитронам в качестве нуклеофилов используются, главным образом, металлоорганические соединения. Этот подход имеет огромное синтетическое значение, т.к. позволяет ввести до четырех разных заместителей в уже сформированный скелет молекулы.

Реакция нитронов с металлоорганическими соединениями чувствительна к стерическим препятствиям. Это особенно характерно для реакций с реактивами Гриньяра, которые обычно образуют объёмные комплексы с молекулами растворителя. Так, реактив Гриньяра легко присоединяется к ациклическим альдонитронам (схема 67-I), но при взаимодействии с ациклическими кетонитронами образуются имины (схема 67-II) [103].

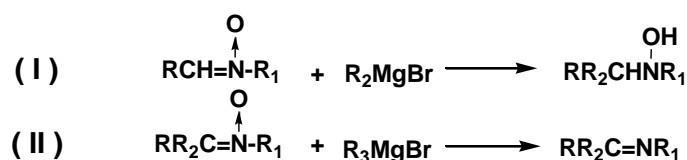


Схема 67

Дезоксигенирование может происходить и в реакциях с циклическими нитронами. Например, 3-имидазолин-3-оксиды типа **153** реагируют с магниорганическими соединениями с образованием продуктов **154** и **155** (см. схему 68-A) [116]. При этом в реакции с метилмагний иодидом образуется в основном имин **155**, а с фенилмагний бромидом – гидроксиамин **154a**.

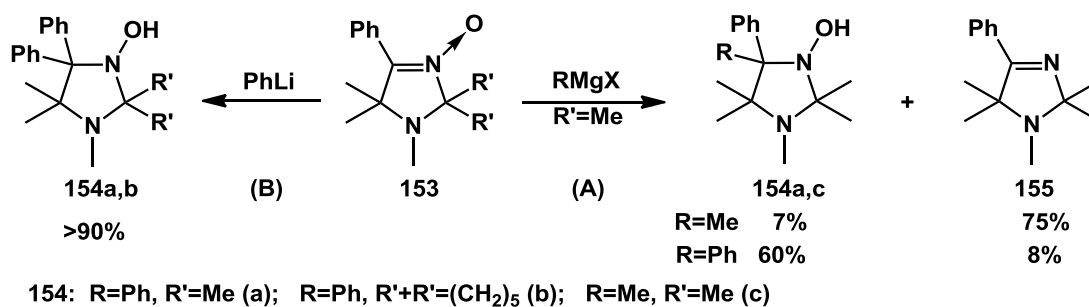


Схема 68

Реакции магниорганических соединений с кетонитронами ряда пирролин-N-оксида, по-видимому, еще более чувствительны к стерическому фактору. Так, при попытке получить ПНР обработкой кетонитрона **156** этилмагний бромидом единственным продуктом оказался имин **157** [117]. Образование **157** авторы объясняют следующим образом (схема 69). На первой стадии реактив Гриньяра выступает в роли основания, депротонируя аллилнитрон. Образующийся резонансостабилизированный анион **158A** реагирует с этилмагний бромидом, с высокой региоселективностью давая сопряженный нитрон **158B**. Далее следует присоединение еще одного эквивалента этилмагний бромида к нитрону **158B**, протекающее по типу реакции Михаэля, с

образованием нитрона **158С**, который превращается в имин **157** еще одним эквивалентом этил-магний бромида.

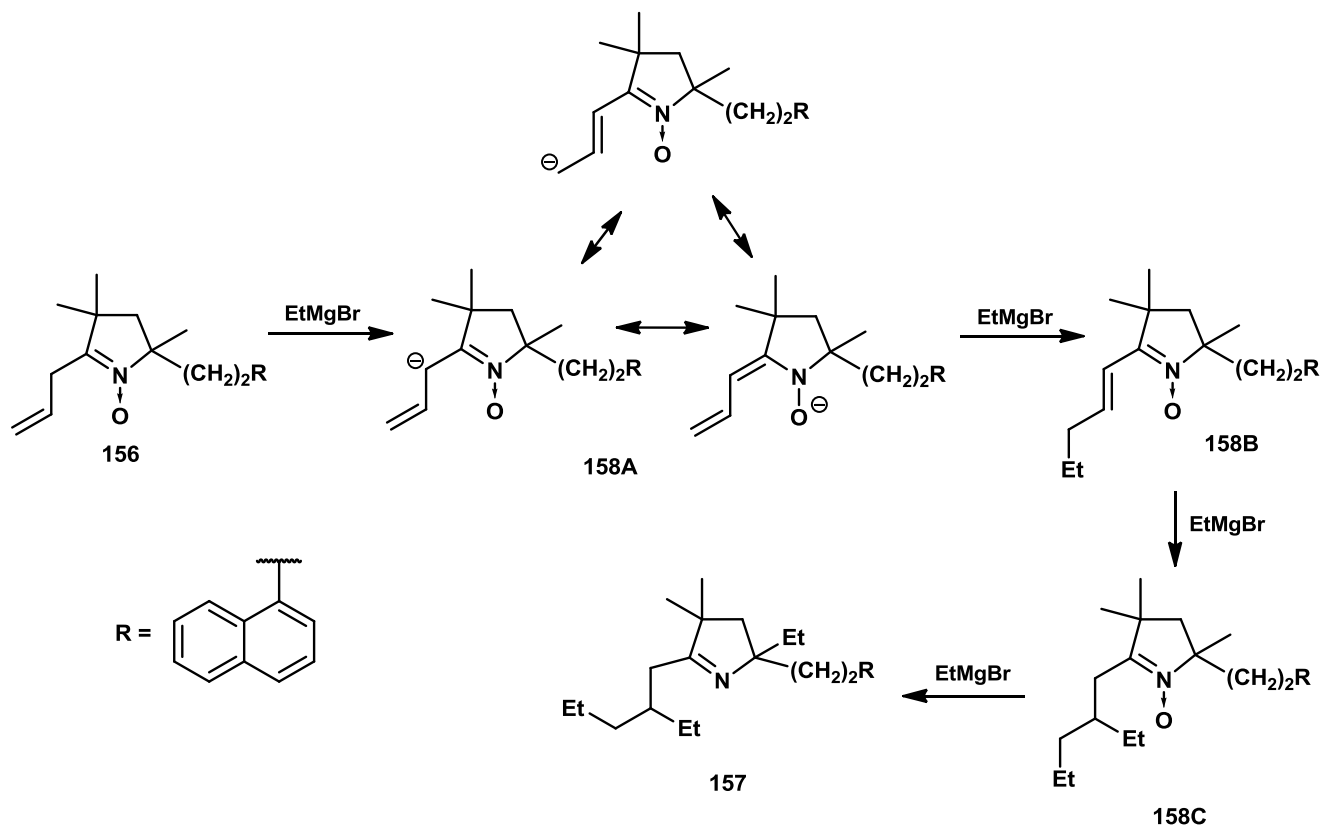


Схема 69

Литийорганические соединения обладают большей нуклеофильностью и менее склонны к окислительно-восстановительным реакциям. В их реакциях с нитронами **153** образуются только продукты **154a,b** (схема 68-В) [116, 118]. Недостатком литийорганических соединений является их способность отрывать кислые протоны от алкильного заместителя (если он первичный или вторичный) при нитроне. Взаимодействуя с избытком исходного нитрона, металлированные субстраты могут давать разнообразные продукты автоконденсации [119] (например, см. схему 70 [15]).

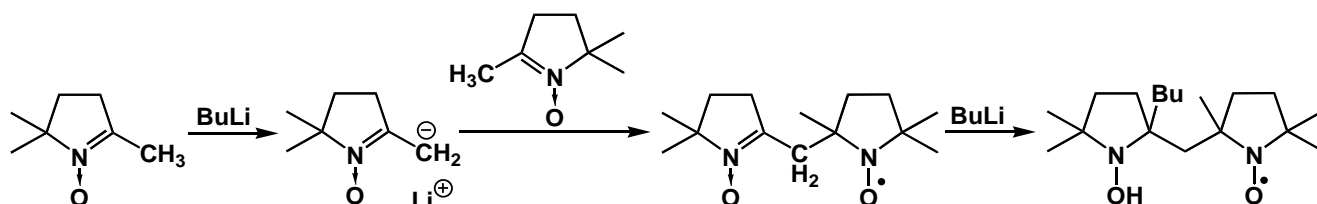


Схема 70

Несмотря на упомянутые ограничения, имеется масса примеров успешного использования реакции нитронов с металлоорганическими соединениями для получения ПНР.

### 1.2.2.3.4.1 Ациклические нитроксильные радикалы

Реакция металлоорганических соединений с альдонитронами является основным способом получения ПНР с атомом водорода в  $\beta$ -положении к нитроксильной группе. Устойчивость таких НР, очевидно, связана с тем, что стерическое напряжение делает невыгодной конформацию, необходимую для отщепления  $\beta$ -атома водорода. Поскольку торсионный угол O-N-C-H в радикале близок к  $180^\circ$  [37], возможность диспропорционирования на нитрон и гидроксиамин отсутствует, и такие соединения не только могут быть выделены в индивидуальном виде, но и выдерживают длительное хранение при комнатной температуре (рисунок 7).

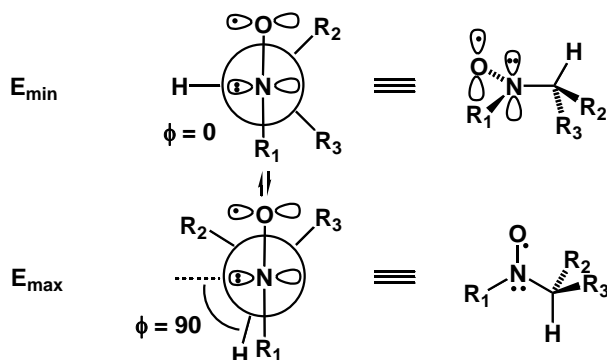


Рисунок 7

Исходные ациклические нитроны обычно получают конденсацией альдегидов с *трет*-алкилгидроксиаминами. Последние образуются *in situ* при восстановлении нитросоединений. Полученный таким образом альдонитрон обрабатывают реактивом Гриньяра, после чего образующийся гидроксиамин окисляют воздухом в присутствии солей меди (II) - эта система обеспечивает необходимые для окисления в радикал мягкие условия.

По этой схеме можно синтезировать, к примеру, ПНР **159** (схема 71) [37]. Исходный триэтилнитрометан получают из соответствующего спирта с использованием реакции Риттера.

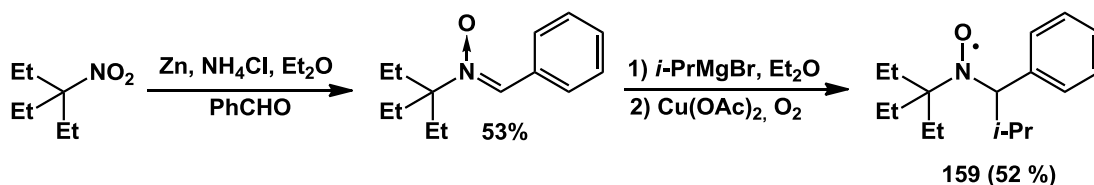


Схема 71

Синтез ПНР **160**, содержащего адамантановый фрагмент, проводили двумя путями (схема 72). Первый метод аналогичен описанному выше. Нитроадамантан **161** образуется при окислении адамантиламина диметилдиоксираном, полученным *in situ* из ацетона и оксона ( $\text{KHSO}_4 \cdot 2\text{KHSO}_5 \cdot \text{K}_2\text{SO}_4$ ). Побочный нитрозоадамантан **161a**, образующийся в реакции, не требует удаления из смеси, т.к. в присутствии цинка превращается в гидроксиамин, также как и нитросоединение **161** [16].

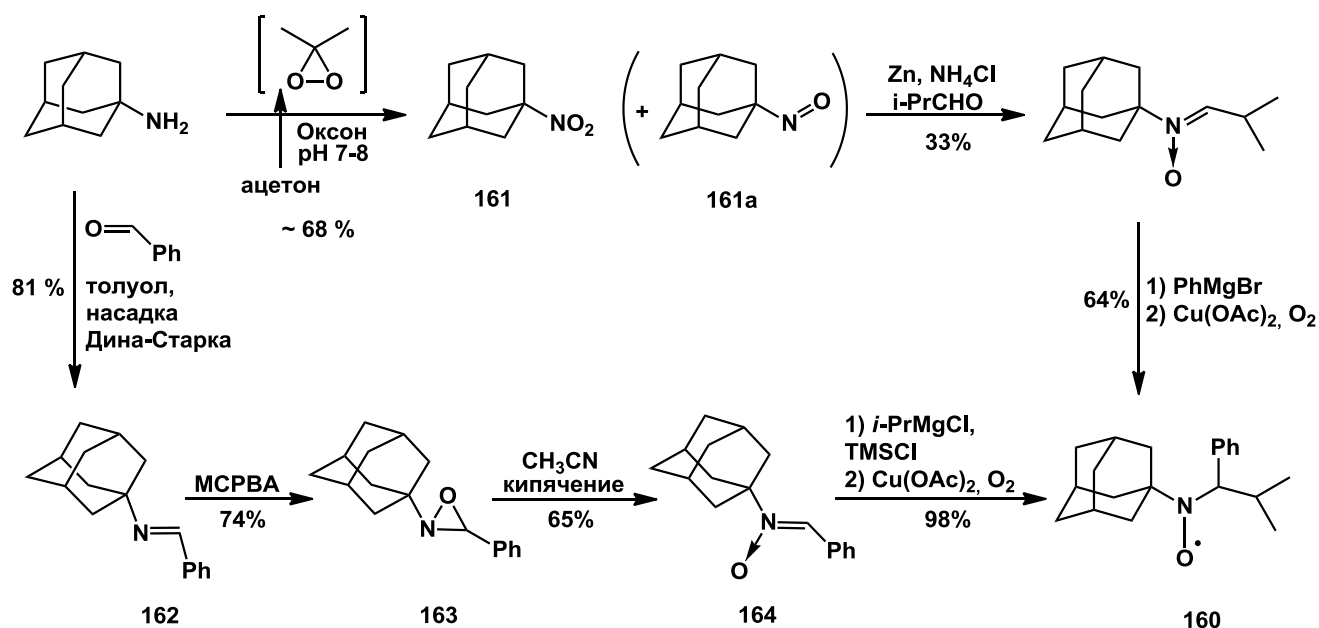


Схема 72

Второй подход дает несколько более высокий выход НР **160**. Имин **162**, полученный конденсацией адамантиламина с бензальдегидом, окисляют в оксазиридин **163** действием MCPBA. Далее оксазиридин превращается в нитрон **164** при термической перегруппировке в кипящем ацетонитриле. Взаимодействие нитрона **164** с *изо*-пропилмагний хлоридом и последующее окисление обеспечивает практически количественный выход ПНР **160** [16].

Интересным направлением в химии ациклических НР является синтез функциональных производных, содержащих гидроксиметильные заместители в соседнем с нитроксильной группой положении. Считается, что наличие гидроксиметильных групп положительно сказывается на способности НР контролировать радикальную полимеризацию виниловых мономеров, поскольку внутримолекулярные водородные связи стабилизируют нитроксильный интермедиат и дестабилизируют соответствующий алкоксиамин [16, 120]. В отличие от описанных выше подходов к синтезу ациклических ПНР, осуществляя те или иные превращения с гидроксиметильными производными, приходится учитывать наличие в молекуле высокорекционноспособных заместителей, поэтому особое внимание уделяется защите гидроксильных и нитроксильной групп. Так, синтез НР **165** происходит по обычной схеме, но после формирования 1,3-диоксанового цикла для защиты 2-х гидроксиметильных заместителей. Для снятия защиты необходима сильно кислая среда, которую нитроксильная группа может не выдержать, поэтому НР **166** предварительно превращают в алкоксиамин (схема 73) [16].

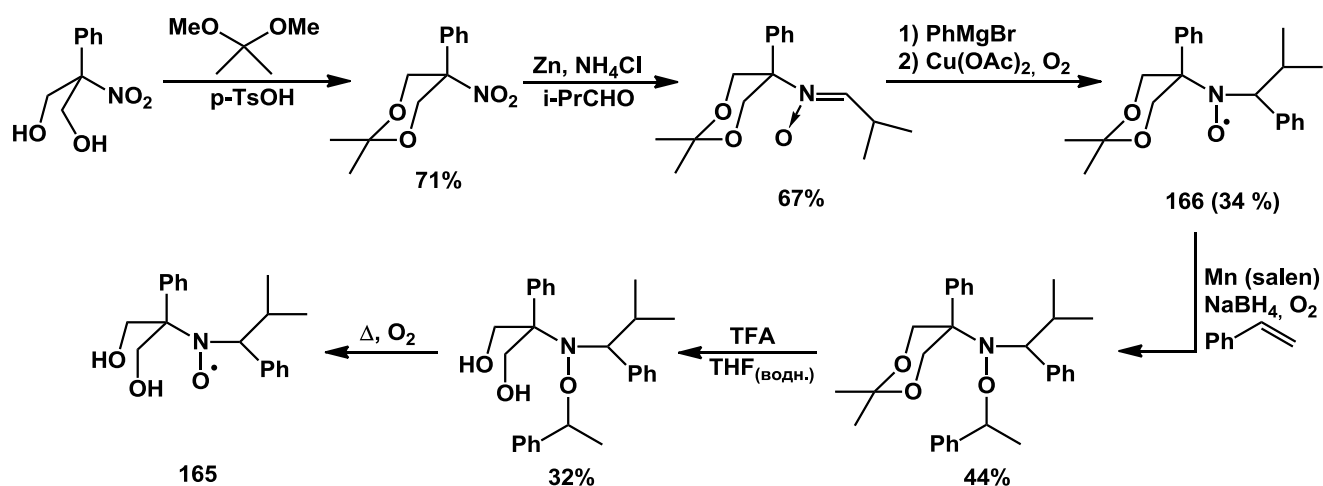


Схема 73

Аналогичным образом, исходя из 2-(гидроксиметил)-2-нитропропан-1,3-диола (**167**), можно получить НР **168** с тремя гидроксиметильными заместителями рядом с нитроксильной группой (схема 74) [121].

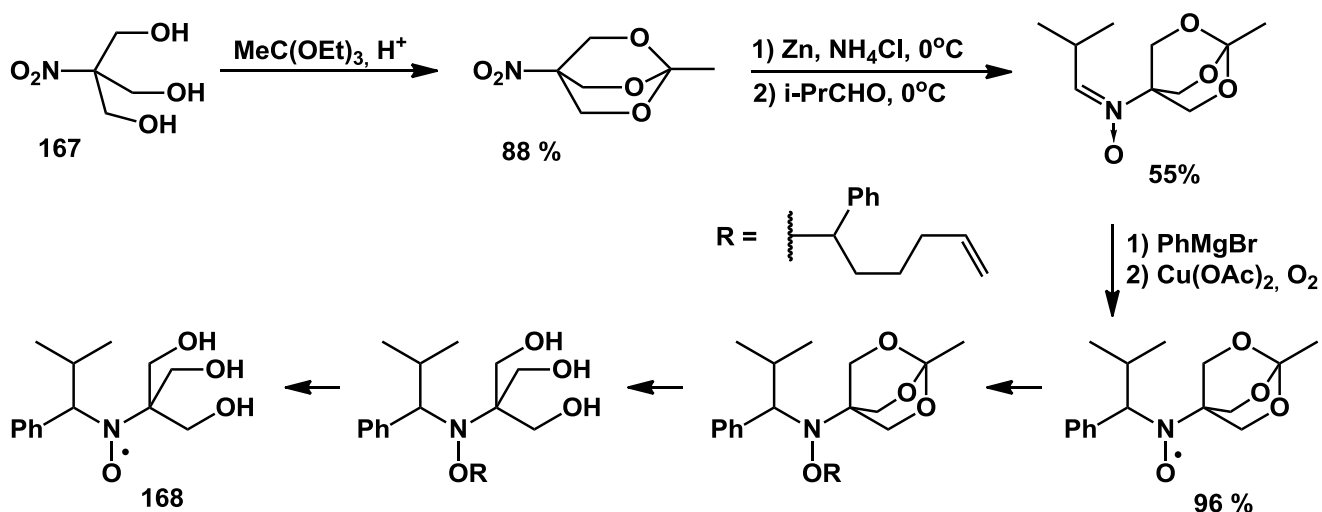


Схема 74

Интересный подход к синтезу функционализированных ациклических НР на основе 3-имидазолин-3-оксидов описан в работе [122]. Было установлено, что в зависимости от характера определенных заместителей ( $R_3$  и  $R_4$ , см. схему 75) 3-имидазолин-3-оксиды могут существовать в виде 2-х таутомерных форм: циклической, (**169A**) если  $R$  – алкильные, и ациклической (**169B**), если  $R$  - арильные. В случае, если соединение существует в циклической форме **169A** ( $R_4$ =Alk), при взаимодействии с металлорганическими реагентами образуются 1,3-дигидроксиимидазолидины **170**, если же нитрон существует в ациклической форме **169B** ( $R_4$ =Ar), то действие фениллития или фенилмагнии бромида приводит к образованию ациклических гидроксиаминооксидов **171**. Окисление **171** двуокисью марганца или свинца приводит к

стабильным ациклическим НР **172** с атомом водорода у соседнего с нитроксильной группой атома углерода [122].

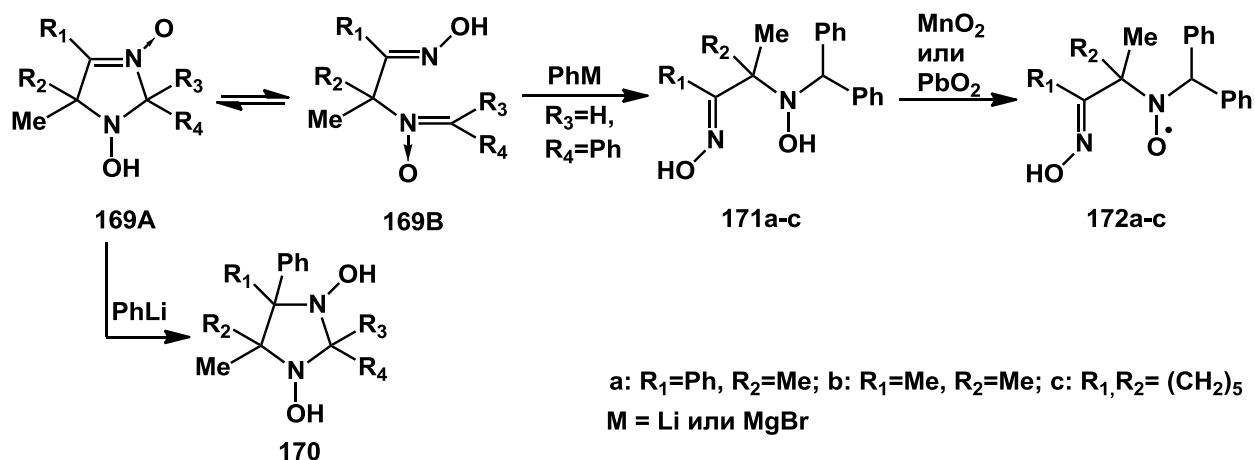


Схема 75

### 1.2.2.3.4.2 Пиперидины: взаимодействие 2,6-ди-*tert*-бутил-2,3,4,5-тетрагидропиперидин-1-оксида с магниорганическими соединениями

Единственным известным примером использования реакций нитронов с металлоорганическими соединениями для получения ПНР ряда пиперидина является синтез 2,6-ди-*tert*-бутил-2,6-диалкилпиперидин-1-оксидов **173** (схема 76), описанный в работе [43]. Использованный подход тем более интересен, что ввести два *tert*-бутильных заместителя в ближайшее окружение нитроксильной группы другим способом чрезвычайно сложно.

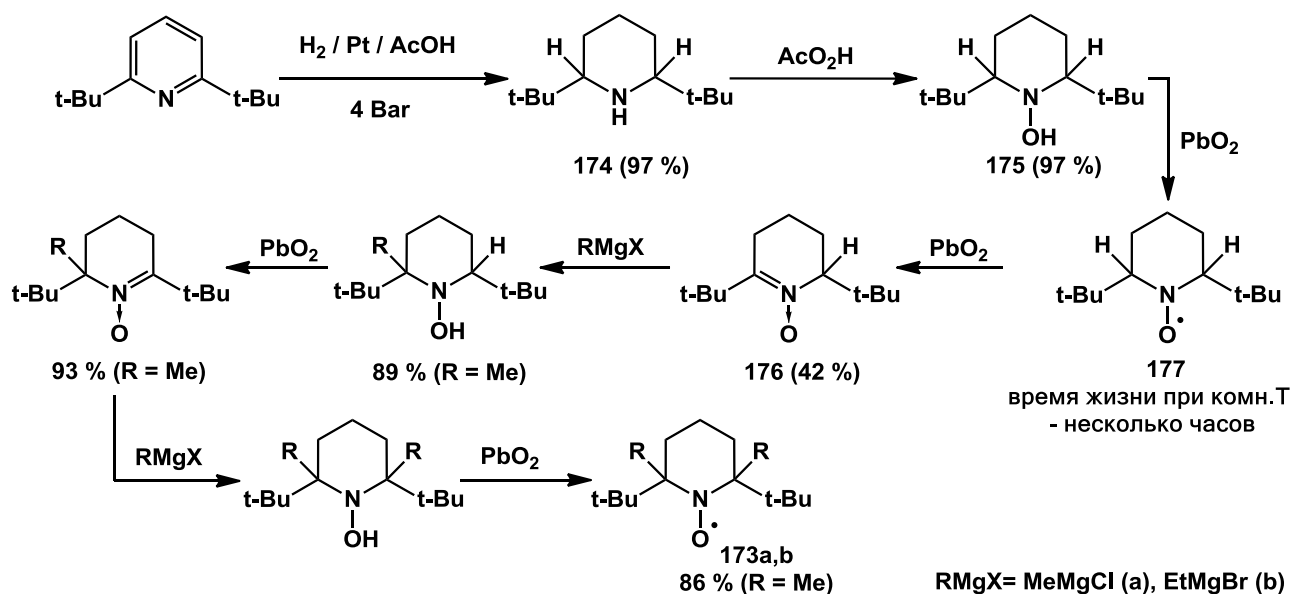


Схема 76

Гидрированием коммерчески доступного 2,6-ди-*трет*-бутилпиридина получают циклический вторичный амин **174**, содержащий при соседних атомах углерода два объемных заместителя. Последующее окисление пиперидина **174** различными окислителями приводит к ГА **175**, а затем нитрону **176**. Интересно отметить, что *трет*-бутильные группы настолько осложняют доступ к N-О-фрагменту молекулы, что НР **177**, первично образующийся при окислении **175**, имеет время жизни несколько часов при комнатной температуре, и дальнейшее превращение его в нитрон **176** происходит существенно медленнее, чем в случае менее затрудненных производных. Двухкратная обработка нитрона **176** реактивом Гриньяра с последующим окислением приводит к образованию целевых сильно затрудненных НР **173**. В качестве магнийорганического агента в синтезе могут выступать метилмагний иодид или этилмагний бромид, но более объемные изопропилмагний хлорид и *трет*-бутилмагний хлорид к нитрону не присоединяются.

#### 1.2.2.3.4.3 Имидазолины и имидазолидины

Реакции нитронов с металлоорганическими соединениями являются более доступным методом синтеза ПНР имидазолинового и имидазолидинового рядов и позволяют вводить в соседнее положение к нитроксильной группе такие заместители, которые не могут быть введены посредством одной только конденсации (см. раздел "3-Имидазолины, 3-имидазолин-3-оксиды, имидазолидины", с. 43).

3-Имидазолиновые НР получают, обрабатывая соответствующим магний- или литийорганическим реагентом кетонитроны ряда 2*H*- и 4*H*-имидазола, уже содержащие 3 объемных заместителя вблизи будущей нитроксильной группы. К примеру, полифенил-замещенные НР **178a,b** образуются при взаимодействии фенилнитрона **179** с литийорганическими соединениями (схема 77) [118]. Тетрафенил-замещенный 2*H*-имидазол **179** получают конденсацией изонитрозокетона **180** с дифенилметанимином в кислой среде [123, 124]. Интересно, что при контакте с силикагелем во время хроматографии ПНР **178a,b** быстро разлагаются с потерей NO [118]. Подобные превращения ранее наблюдались только при фотохимическом воздействии на НР [125]. Вероятно, одним из факторов, обуславливающих неустойчивость ПНР **178**, является повышенное стерическое напряжение, создаваемое в молекуле множеством объемных заместителей.



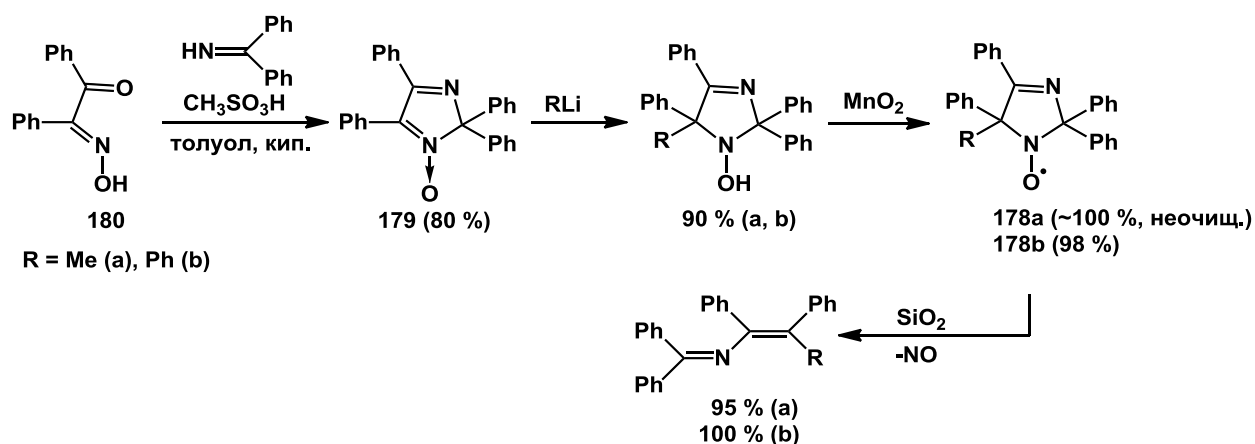


Схема 77

Присоединение металлоорганических соединений к 4*H*-имидазол-3-оксидам может происходить как по атому углерода нитронной группы, так и по положению 5, причём направление реакции зависит от электронного влияния заместителей в положениях 2 и 5 [118]. При обработке этилмагний бромидом 5-амино-замещённых 4*H*-имидазолов **181a-c** преимущественно образуются продукты присоединения по нитронной группе **182a-c** (схема 78), что обусловлено электрондонорным эффектом аминогруппы.

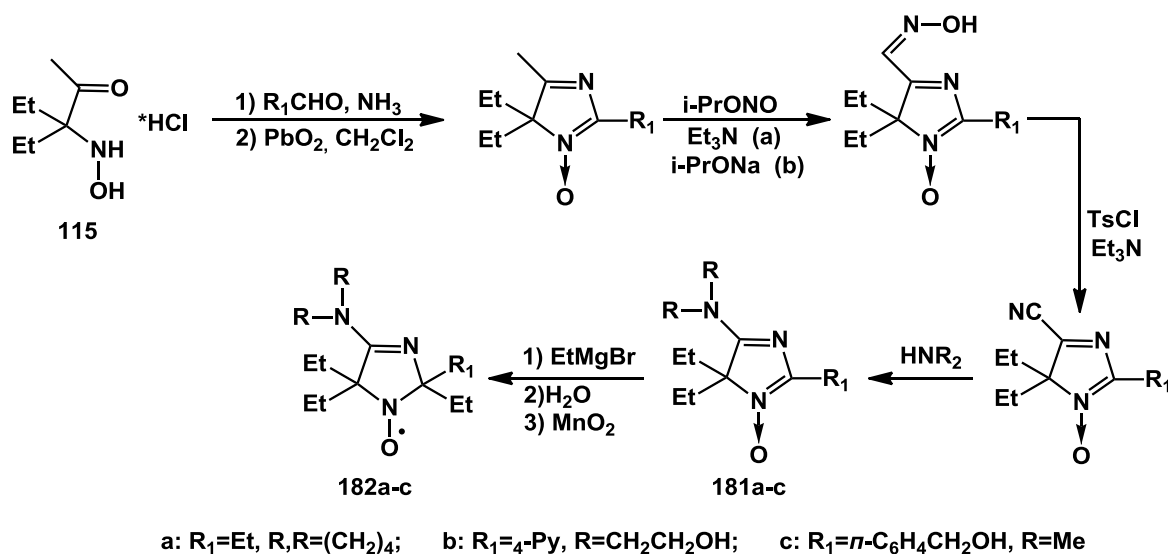


Схема 78

Нитроны **181a-c** синтезируют по оригинальной методике, включающей конденсацию гидроксиамина **115** с альдегидом и аммиаком, нитрозирование 5-метил-4*H*-имидазол-3-оксида, образующегося после окисления продукта конденсации, перегруппировку Бекмана второго рода и нуклеофильное замещение цианогруппы на вторичный амин в формируемом перегруппировкой нитриле [10, 126, 127].

Описанный синтетический подход представляет большую ценность, поскольку является практически единственным способом получения широкого ряда соединений со спектром ЭПР, чувствительным к колебаниям рН в физиологически важном диапазоне, направленных на при-

менение в качестве спиновых зондов для исследований *in vivo* [10, 126, 127]. В разделе "3-Имидазолины, 3-имидазолин-3-оксиды, имидазолидины" (с. 43) данного обзора было отмечено, что существенным недостатком 5,5-диэтил-замещенных ПНР ряда имидазолидина является уширение линий их спектров ЭПР. Аналогичный эффект наблюдается и для 5,5-диэтил-замещенных 3-имидазолин-1-оксилов типа **182**. Как и в случае с имидазолидиновыми НР, дейтерированный ПНР **182-D**, синтезированный аналогично соединениям **182a-c**, исходя из гидроксиминокетона **115-D** (схема 79), имеет в два раза более узкие линии в спектре ЭПР [128, 129]. Благодаря наличию гидроксильной группы в боковой цепи, на основе **182-D** без проблем удалось получить алкилирующую спиновую метку **183** и гидрофильную метку **184**, содержащую глутатионовый фрагмент (SG) (схема 79).

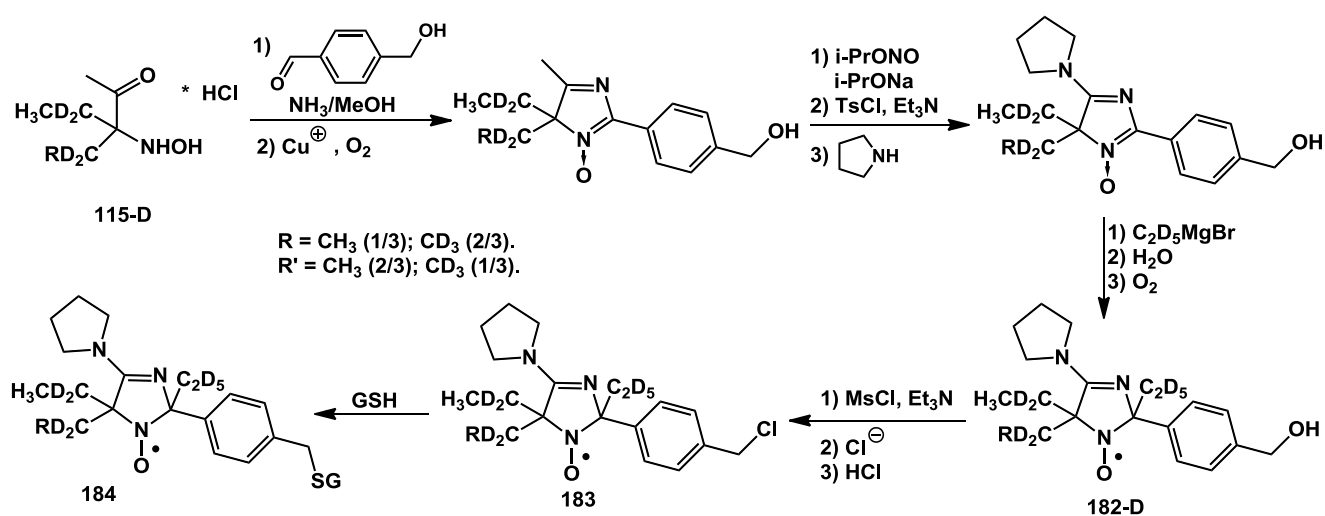


Схема 79

3-Имидазолин-3-оксиды типа **112**, окислением которых получают НР, подобные **113** (см. с. 44), могут также, благодаря наличию нитронного фрагмента в молекуле, присоединять металлорганические соединения с образованием НР ряда имидазолидина [116]. Аминогруппа в первом положении в этом случае предварительно защищается метилированием. По этой схеме на основе аминоксима **104a** были получены ПНР **185a,b** с парой фенильных заместителей у атома углерода в 5-м положении гетероцикла (схема 80) [90, 118].

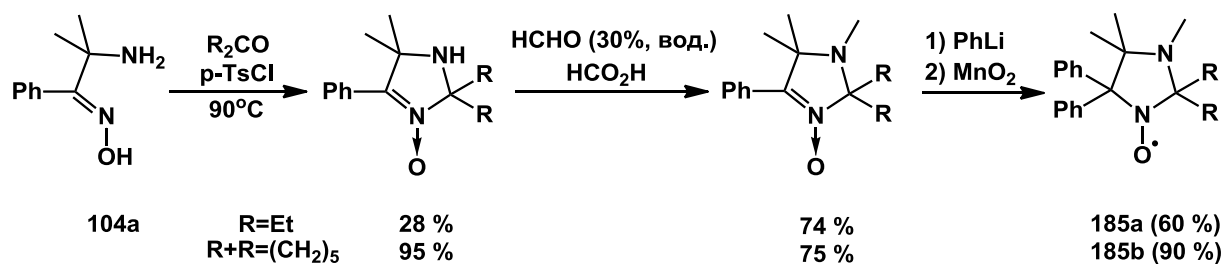


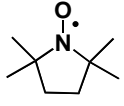
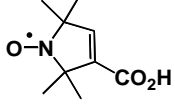
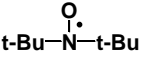
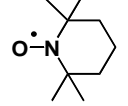
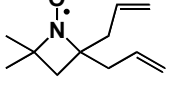
Схема 80

Этот подход интересен тем, что позволяет получать имидазолидиновые ПНР, избегая предварительного синтеза соответствующего имидазолинового производного (ср. синтез НР 118, с. 46).

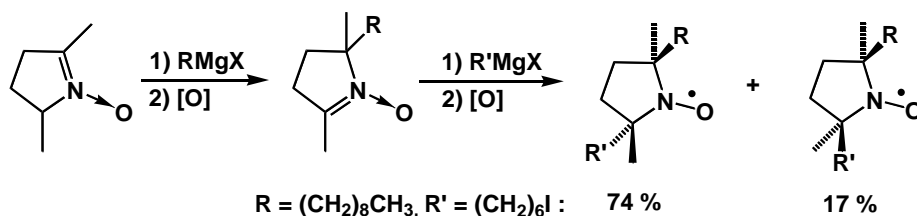
### 1.2.2.3.4.4 Пирролидины

Благодаря высокой устойчивости к восстановлению, в частности, аскорбатом, (см. таблицу 3, [130]), НР ряда пирролидина получили широкое распространение. Реакции пирролин-N-оксидов с магни- и литийорганическими реагентами являются основным методом получения НР этого ряда [34], что подтверждается наличием большого объема литературных данных. Это также позволяет наглядно продемонстрировать на примере пирролидинов возможности и ограничения метода металлоорганических соединений в синтезе ПНР.

**Таблица 3** Относительная скорость восстановления аскорбатом НР различного строения

Структура					
Относительная скорость восстановления	1	9	10	49	840

Наиболее привлекательной особенностью метода является его стереоселективность. Объемные металлоорганические соединения предпочтительно присоединяется к циклическим нитронам с наименее затрудненной стороны, т.е. с образованием *транс*-изомерного продукта, что впервые было отмечено при получении 2,5-диметил-замещенных азетоксильных НР с двумя длинными липофильными заместителями (схема 81) [131].



**Схема 81**

Влияние стерического фактора на направление реакции пирролин-N-оксидов с металлоорганическими реагентами обсуждается в работе [132], посвященной стереоселективному синтезу ПНР на основе оптически активного пирролидина **186** с двумя метоксиметильными заместителями (схема 82-I). Действительно, присоединение как фенил-, так и этилмагний бромида к N-

оксиду (*R*)-**187** приводит к образованию (*2R,5R*)-*цис*-продуктов **188a,b** в полном соответствии со сделанным предположением. Взаимодействие с металлоорганическими реагентами кетонитронов **189a,b** также происходит в соответствии с указанным принципом (см. таблицу 4, схему 82-I).

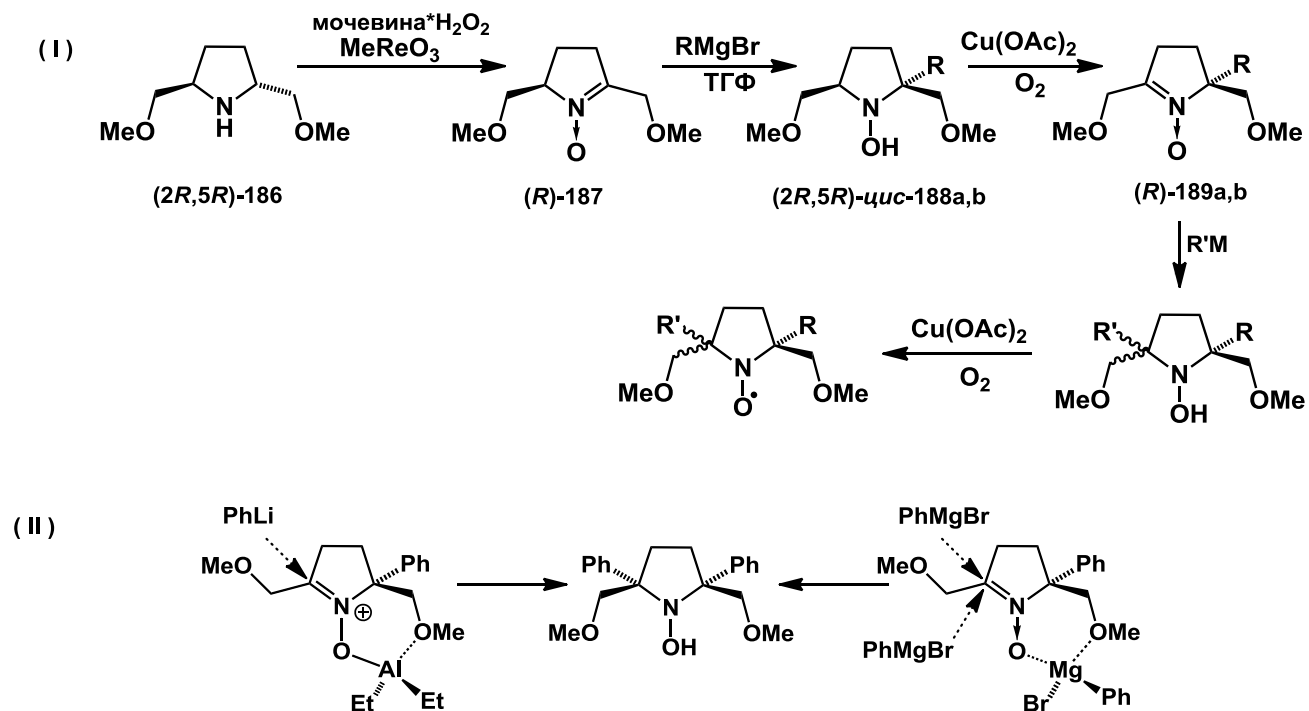


Схема 82

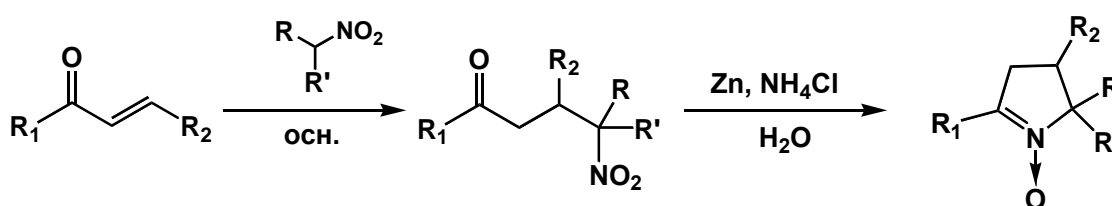
Следует особо отметить влияние на судьбу реакции метоксиметильных заместителей, которым, к примеру, объясняется инвертирование направления присоединения фениллития к пирролину **189a** в присутствии кислот Льюиса. Координируясь с атомами кислорода метоксильной и нитронной групп,  $\text{Et}_2\text{AlCl}$  увеличивает объем метоксиметильного заместителя, препятствуя присоединению литийорганического агента с одноименной стороны (схема 82-II). Однако кислоты Льюиса не оказывают влияния на направление присоединения реактивов Гриньяра, предположительно по той причине, что реактивы Гриньяра сами образуют с нитронами **189a,b** аналогичные хелатные комплексы (схема 82-II). С этим связывают и меньшую селективность реакций с магнийорганическими соединениями (см. таблицу 4). Наконец, было обнаружено преимущественное влияние на направление реакции объема присоединяющегося агента. Так, к примеру, обработка пирролина **189b** фенилмагниевым бромидом приводит к образованию *цис/транс*-продуктов в соотношении 96 : 4, тогда как в случае этилмагниевым бромидом это соотношение составляет 50 : 50 (см. таблицу 4).

**Таблица 4** Соотношение продуктов присоединения металлоорганических реагентов (R'M) к нитронам, %

Реагенты	189a (R = Ph)		189b (R = Et)	
	<i>цис</i>	<i>транс</i>	<i>цис</i>	<i>транс</i>
PhMgBr	33	67	4	96
EtMgBr	79	21	50	50
PhLi	5	95		
PhLi + 1 экв. Et <sub>2</sub> AlCl	72	28		
PhLi + 4 экв. Et <sub>2</sub> AlCl	92	8		

Перечень заместителей, которые можно ввести в ближайшее окружение нитроксильной группы посредством взаимодействия металлоорганических соединений с пирролин-*N*-оксидами, не ограничивается только алкильными и арильными группами. Введение в  $\alpha$ -положение к нитроксильному фрагменту сложных заместителей с различными функциональными группами в своем составе позволяет получать новые ПНР с необычными свойствами: от водорастворимых и амфифильных радикалов до различных спиновых меток и веществ, способных к комплексообразованию и самоорганизации.

Исходные пирролин-*N*-оксиды за редким исключением получают по стандартной методике, конденсируя различные винилкетоны с нитросоединениями по Михаэлю и проводя восстановительную циклизацию образующихся нитрокетонов в присутствии цинковой пыли и водного раствора хлорида аммония (схема 83) [133].



**Схема 83**

Например, по этой схеме из 2-нитроадамантана и метилвинилкетона получают 2-адамантил-5-метилпирролин-*N*-оксид **144**, использование которого в синтезе ПНР посредством циклоприсоединения было описано в разделе "Синтезы с использованием реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения нитронов" (с. 55) данного обзора.

Обработка **144** этинильным реактивом Гриньяра дает спироадамантилпирролидиновый ПНР **190**. А при взаимодействии **144** с  $\text{BrMgC}\equiv\text{CCH}_2\text{OMgBr}$  – реактивом Гриньяра, образующимся при взаимодействии пропаргилового спирта и 2-х эквивалентов этилмагний бромида,

может быть получен ПНР **191** (схема 84) [108]. Пирролидинпропаргильный спирт **191** – ключевое соединение в синтезе липофильных спиновых меток. Так, после замещения гидроксильной группы на бром (**192**), в молекулу можно ввести  $\text{SSO}_2\text{CH}_3$  функцию с образованием тиол-специфического метантиосульфатного зонда **193** [108].

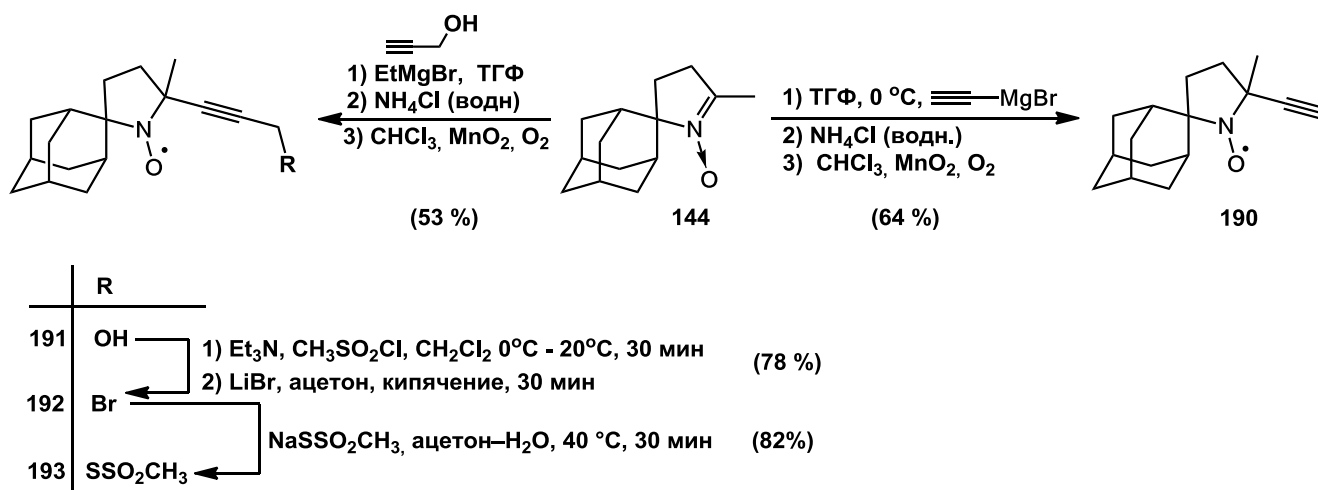


Схема 84

На основе нитроциклогексана и метилвинилкетона по стандартной схеме может быть получен метилнитрон **194** со спироциклогексановым фрагментом [134]. Из 1,4-динитроциклогексана в аналогичных условиях образуется смесь изомерных спироциклических динитронов **195a** и **195b**, легко отделяемых друг от друга хроматографически [135] (схема 85). Обработка нитронов **194** и **195a,b** *трет*-бутилдиметилсилилоксифенилмагний бромидом (**196**) приводит, после снятия защиты, к гидроксифенил-замещенным моно- (**197**) и бирадикалам (**198a,b**) (см. схему 85) – потенциальным ключевым интермедиатам в синтезе хиральных парамагнитных жидких кристаллов и других хиральных мультиспиновых систем. Важно подчеркнуть, что присоединение объемного реактива Гриньяра **196** к динитронам **195a,b**, как и в ранее описанном примере, происходит с высокой стереоселективностью: в реакции преимущественно образуются гомохиральные ( $R^*,R^*$ )-продукты **199a,b** [135].

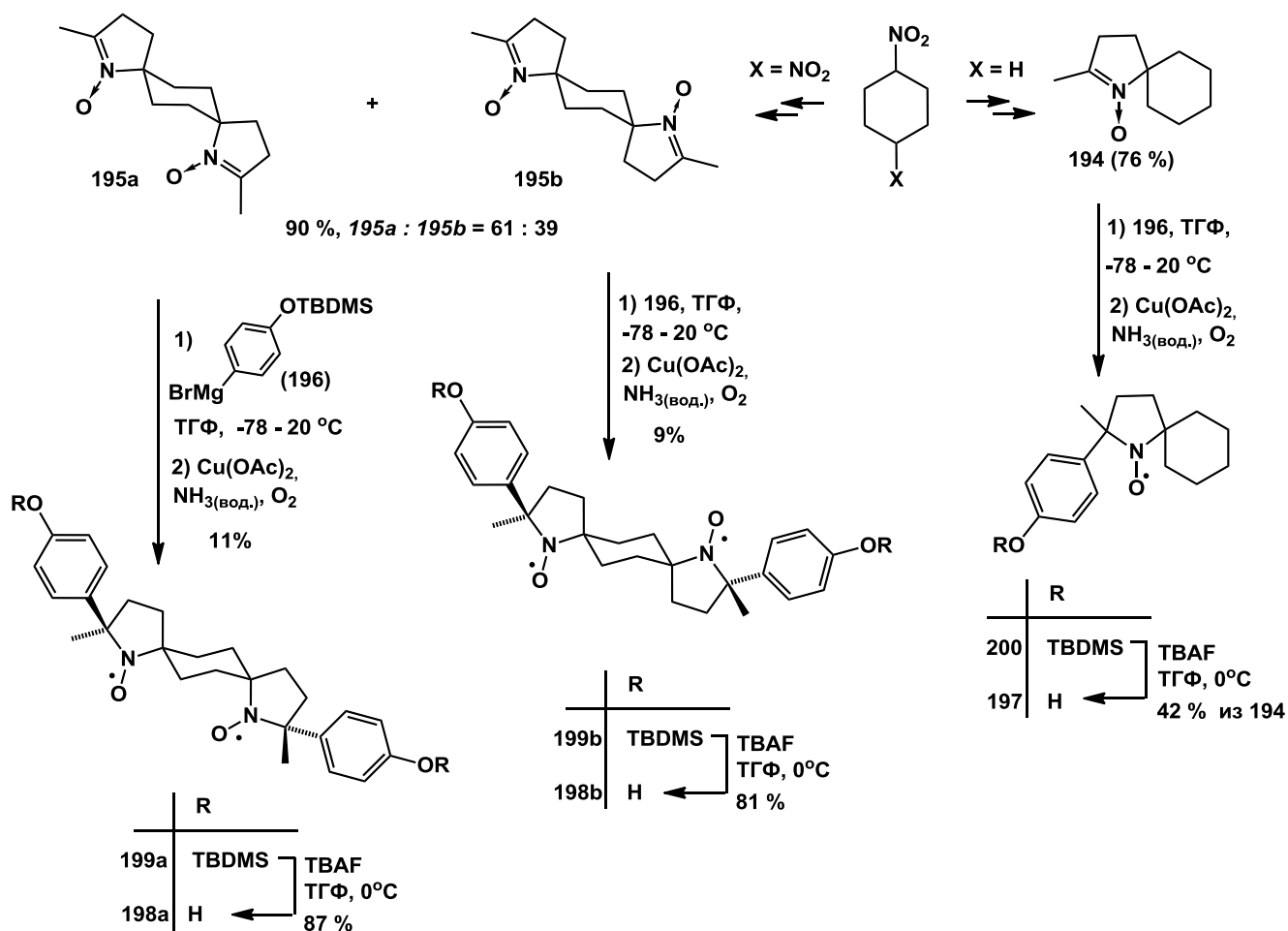


Схема 85

На основе похожих гидроксифенильных производных Дж. Кина и сотр. удалось получить необычные НР **201a,b**, в которых стерический объем около нитроксильного фрагмента формируется за счет фрагмента краун-эфира, куда нитроксильная функция встроена подобно спиновой метке [136] (схема 86). В некоторых конформациях нитроксильная группа находится внутри полости молекулы. В комплексах таких краун-эфиров с подходящими ионами металлов НР, в силу пространственных ограничений, будет взаимодействовать с металлом напрямую. Синтез спин-меченых краун-эфиров **201a,b** пытались проводить различными путями, исходя из пирролинового метилнитрона **202**. Однако успешным оказался только один подход (см. схему 86). После последовательного присоединения к исходному нитрону **202** двух метоксифенильных групп и снятия защиты, соединение **203** алкилируют дигалогенидами **204** в присутствии гидрида натрия и ДМФА с образованием краун-эфиров **205a,b**. Обработка нитронов **205a,b** метиллитием и последующее окисление приводят к преимущественному образованию *цис*-диметил-замещенных НР **201a,b**, т.к. метиллитий подходит к нитронному фрагменту с более пространственно доступной стороны [136].

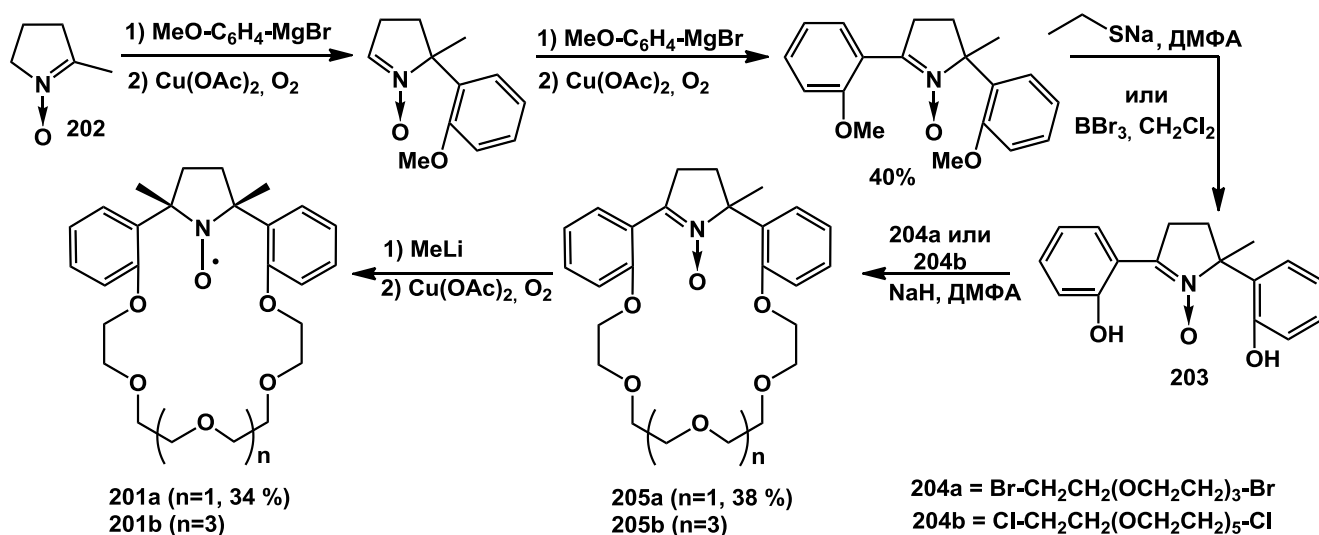


Схема 86

С использованием того же принципа, что и для краун-эфиров, был осуществлен синтез нитроксил-меченого криптанда **206** (схема 87). Исходный НР с двумя карбоксилсодержащими заместителями превращают в крайне нестабильный диацилхлорид **207** действием оксалилхлорида на калиевую дисоль **208**. Ацилирование диамина диаза-18-краун-6-эфира хлорангидридом **207** является ключевой стадией синтеза. Образующийся диамид далее восстанавливают в системе ВН<sub>3</sub>-ТГФ. Для соединений **201a,b** и **206** исследована их способность к комплексообразованию. Интересно, что криптанд **206** связывает ионы натрия и калия существенно лучше, чем краун-эфиры **201a,b** [136].

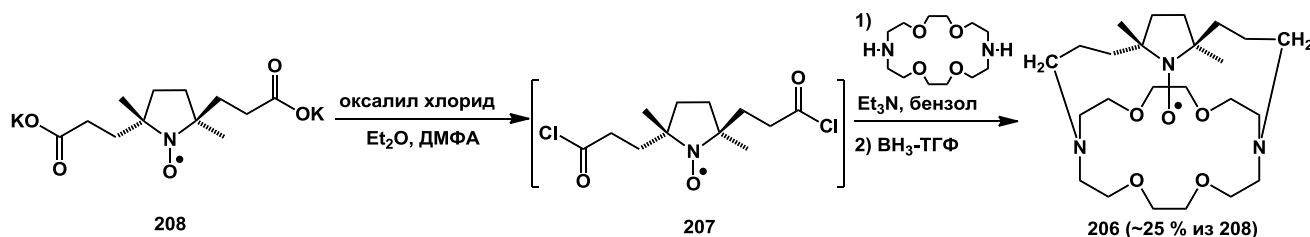


Схема 87

Наличие в пирролин-N-оксидах других функциональных групп, способных реагировать с реактивами Гриньяра, негативно сказывается на выходе целевых НР. Например, в ряде работ Дж. Кина и сотр. отмечается образование значительных количеств нежелательных побочных продуктов наряду с низкими выходами целевых НР, в случае если субстрат содержит сложноэфирную группу. Так, после обработки этилмагний бромидом 5-метоксикарбонил-замещенного нитрона **209** и каталитического окисления, ожидаемый ПНР **210** был выделен с выходом всего 8%. Выход продукта присоединения по сложноэфирной группе **211** составил 16% (схема 88) [137]. Интересно также отметить, что получаемый из **210** щелочным гидролизом α-карбоксилат **212** достаточно стабильное, хотя и легко восстанавливаемое в тканевых гомогенатах соединение, тогда как попытка получить из него соответствующую карбоновую кислоту приводит к



полному исчезновению сигнала ЭПР реакционной смеси и образованию множества нежелательных продуктов.

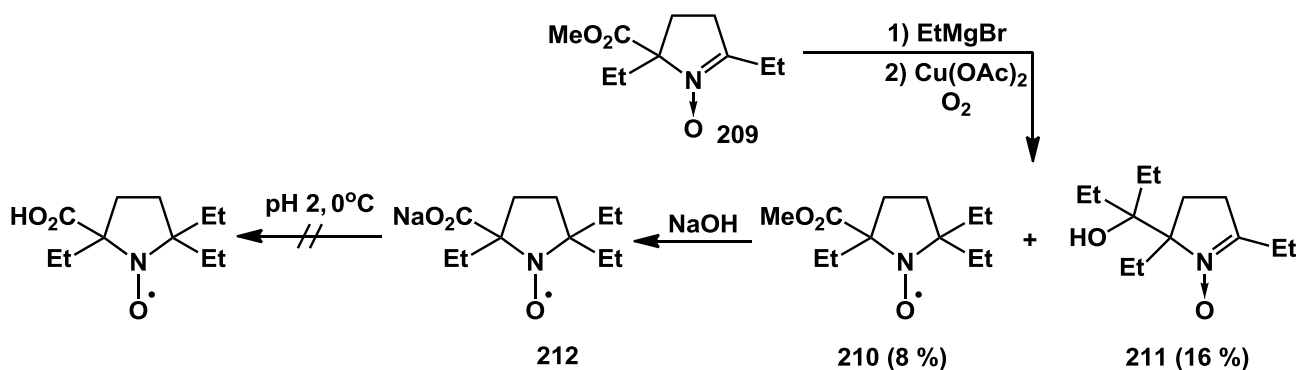


Схема 88

Негативную роль сыграла ацетильная защита гидроксигруппы в другой работе, посвященной синтезу спин-меченого аналога холестерина на основе коммерчески доступного дегидроизоандростерона [138]. Методика получения метилнитрона **213**, представленная на схеме 89, аналогична методикам получения других пирролинов, и синтез проходит достаточно гладко.

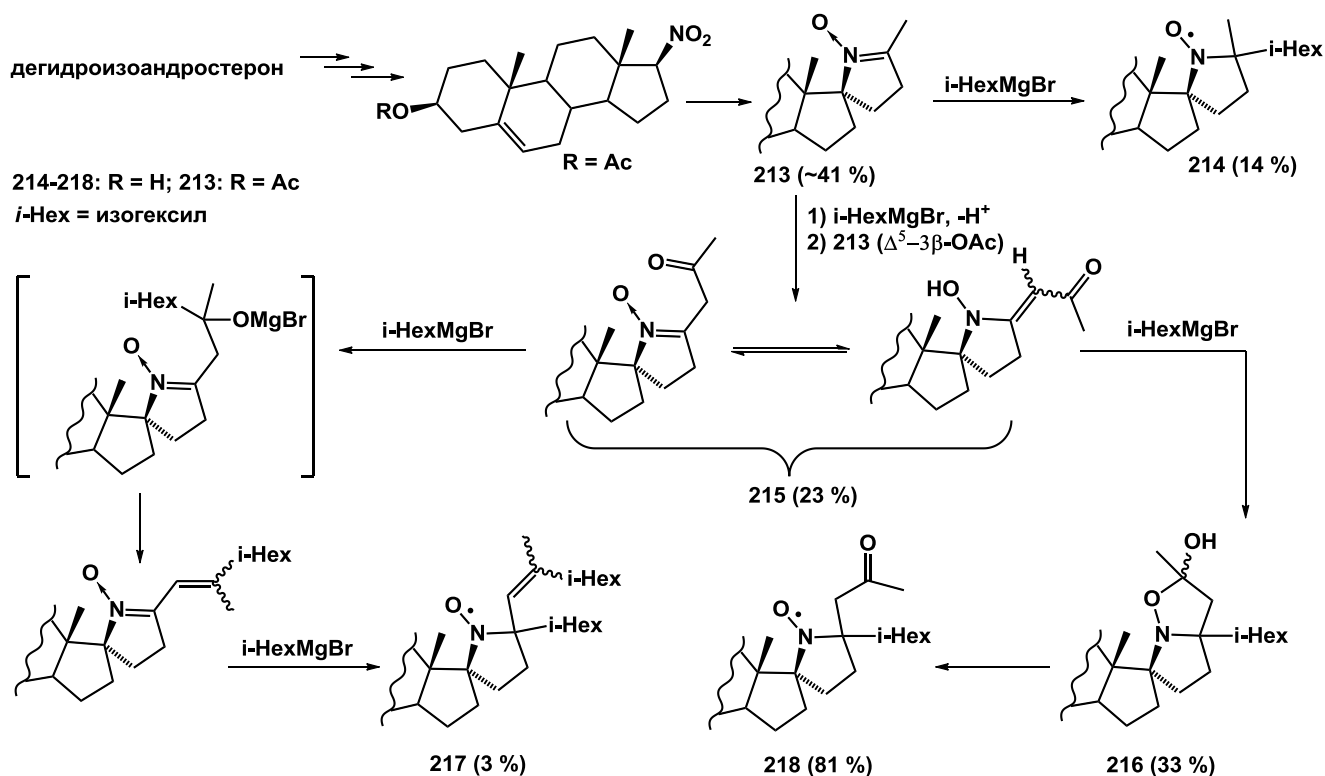


Схема 89

Однако финальная обработка **213** изогексилмагний бромидом приводит к образованию, помимо ожидаемого нитроксил-меченого аналога холестерина **214** (с выходом всего 14%), нескольких весьма интересных побочных продуктов (**215**, **216**, **217**, см. схему 89). На схеме 89 представлены возможные пути образования этих продуктов вследствие взаимодействия металлированного метилнитрона **213** и ацетоксильной группы другой молекулы **213**, а также после-

дующих реакций с изогексилмагний бромидом. Интересно отметить, что один из побочных продуктов (**217**) также представляет собой липофильный ПНР, а каталитическое окисление продукта **216** с хорошим выходом приводит к другому 2-оксопропил-замещенному ПНР **218**.

\*\*\*

Группа методов, рассмотренная в данном разделе, включает формирование связи С-С (в большинстве случаев) между заместителем и атомом углерода, соседним с нитроксильной группой. Такую стратегию ведения синтеза ПНР можно назвать более современной (большинство работ по этой тематике были опубликованы после 2000 г). В отличие от превращений, описанных в разделе 1.2.1 (сводящихся к конденсациям), реакции, позволяющие вводить заместители к атомам углерода, соседним с нитроксильной группой, весьма разнообразны. Некоторые из них, такие как 1,3-диполярное циклоприсоединение к нитронам или алкилирование дипольно-стабилизированных анионов, получили распространение сравнительно недавно и были использованы в синтезе ПНР впервые. Большинство же приведенных данных относится к синтезу ПНР на основе нитронов и их реакций с металлоорганическими соединениями. Так получают недоступные другим путем ациклические ПНР, содержащие атом водорода вблизи группы N-O $\cdot$ , большинство пирролидин-N-оксидов и ПНР других структурных классов. Развитие химии нитронов, металлоорганических соединений и метода защитных групп делает весьма доступными все необходимые структурные компоненты. Исследованы и наиболее важные побочные процессы, как то металлирование альдо- и кетонитронов магний и литийорганическими соединениями, приводящее к автоконденсации, и окислительное дезоксигенирование реактивами Гриньяра.

Описанные методы также подходят для введения функционально-замещенных объемных групп. Так, в разделе обсуждается синтез соединений с заместителями, содержащими кратные связи, а также гидроксиметильными, метоксиметильными, алкокси- и гидроксифенильными, сложноэфирными, карбонильными и более сложными группами.

\*\*\*

Таким образом, рассмотренные сведения дают представление об известных на сегодняшний день структурных классах ПНР, методах их синтеза, границах применимости этих методов, возможностях введения в структуру различных функциональных групп, а также об относительной устойчивости и областях применения ПНР. Представленные данные показывают, что при выборе объектов для синтеза исследователи руководствовались, главным образом, потребностями конкретных сфер приложения ПНР, среди которых, в настоящее время, лидируют методы исследования биологических объектов с использованием современных технологий на основе ЭПР, а также контролируемая радикальная полимеризация.

На сегодняшний день интерес к НР с пространственно затрудненным нитроксильным фрагментом продолжает расти, что связано, в частности, с быстрым развитием основных областей их применения и появлением новых. Очевидно, что синтетический потенциал этой области органической химии велик и далеко не исчерпан. Так, следует отметить, что синтез ПНР неотрывно связан с химией ПА, ПГА и пространственно затрудненных нитронов, поэтому возможности получения ПНР могут быть расширены за счет опыта, накопленного в этих смежных областях. Многие недавние работы содержат оригинальные и весьма ценные синтетические идеи, которые, очевидно, будут развиваться в дальнейшем.

Анализ литературных данных показал, что, на данный момент, наиболее привлекательными для применения в прикладных областях представляются ПНР ряда 3-имидазолина, имидазолидина и пирролидина. Наиболее перспективными предшественниками таких ПНР, очевидно, являются пятичленные гетероциклические нитроны, а наиболее универсальным методом их синтеза – присоединение металлоорганических реагентов к нитронам с последующим окислением образующихся ПГА.

Изученная информация оказалась весьма полезна при выборе целевых объектов и выработке синтетической стратегии для данной исследовательской работы.

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

Первичной задачей данного исследования было получение разнообразного набора нитроксильных радикалов ряда имидазолина и имидазолидина, различающихся по стерической затруднённости нитроксильного фрагмента, для последующего исследования их свойств. При этом наибольший интерес вызывали НР с несколькими (четырьмя) алкильными заместителями, большими чем метил, у атома углерода, соседнего с нитроксильной группой, для которых стерические эффекты заместителей дополняются, а не компенсируются их электронными эффектами. К началу работы в литературе был описан метод синтеза НР имидазолина с четырьмя этильными заместителями (**117a**) или двумя этильными группами и спироциклогексановым фрагментом (**117b**) в положениях 2 и 5 гетероцикла, включающий 7 стадий (из диэтилкетона) с суммарным выходом НР менее 20% [10, 92]. При этом использование подобного метода для получения НР с заместителями, отличными от этильных групп, в положении 5 представляется весьма проблематичным и требует разработки специальных методов синтеза 1,2-гидроксиаминокетонов для введения каждой новой комбинации заместителей.

Рациональным решением этой проблемы представлялось использование реакции нитронов с реактивами Гриньяра (см. с. 58). Хотя этот метод имеет существенные ограничения и в ряде случаев даёт невысокие выходы целевых нитроксильных радикалов, он позволяет использовать единый подход для синтеза набора различных производных.

Для синтеза имидазолиновых нитроксильных радикалов, содержащих объёмные заместители в положениях 2 и 5 гетероцикла, нами был выбран подход, включающий двукратное присоединение магнийорганического соединения по атому углерода альдонитронной группы 2*H*-имидазол-1-оксидов (схема 90).

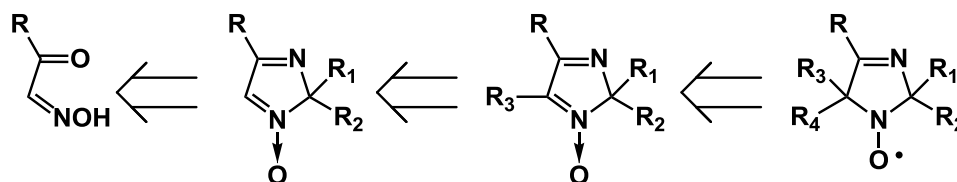


Схема 90

Для выбора именно этого пути имелись следующие предпосылки:

1) 2*H*-имидазол-1-оксиды получают в одну стадию из доступных изонитрозокетонов, причём метод их синтеза позволяет легко вводить объёмные алкильные заместители в положение 2 гетероцикла [123].

2) Присоединение металлоорганических соединений к 2*H*-имидазол-1-оксидам ранее уже было успешно использовано в синтезе нитроксильных радикалов [118, 139].

3) Подход принципиально пригоден для введения разнообразных заместителей в положение 5 и позволяет избежать необходимости синтеза набора различных 1,2-гидроксиаминокетонов.

Исходные 2*H*-имидазол-1-оксиды **220d,f** получали согласно известным литературным методикам конденсацией изонитрозокетона **219b** с кетонами и ацетатом аммония [105] (схема 91). Синтез ранее не описанных 2*H*-имидазол-1-оксидов **220a,b, 220c** [140], **220e** [141] осуществляли аналогичным образом.

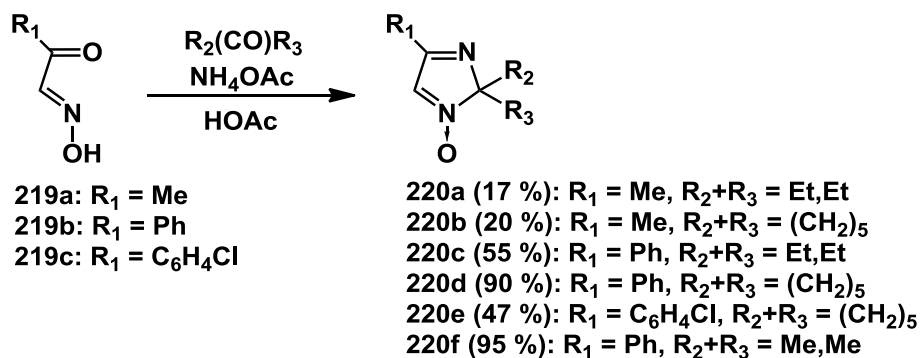


Схема 91

Следует отметить, что диэтилкетон вступает в реакцию менее охотно, чем циклогексанон и, тем более, ацетон, а конденсации с участием изонитрозоацетона (**219a**) дают меньшие выходы, чем конденсации изонитрозоацетофенона (**219b**) и оксима 2-(4-хлорофенил)-2-оксоацетальдегида (**219c**). Тем не менее, в большинстве случаев получены приемлемые выходы 2*H*-имидазол-1-оксидов (см. таблицу 1 в приложении 1).

Спектральные характеристики полученных соединений подобны характеристикам известных 2,2-диалкил-2*H*-имидазол-1-оксидов [105] (см. приложение 1). В ИК спектрах соединений **220a,c,e** присутствуют характерные полосы симметрических и асимметрических колебаний связей C=N при 1510-1520 и 1570-1590 см<sup>-1</sup> и связи C-N альдонитронной группы при 3015-3070 см<sup>-1</sup>, в УФ-спектрах – характерная полоса поглощения при 270-285 нм, положение которой мало зависит от заместителя при C<sup>4</sup>, а в спектрах ПМР – сигнал протона альдонитронной группы при 7.1-8.1 м.д. Сигналы альдонитронного атома углерода в спектре ЯМР <sup>13</sup>C находятся в обычной для альдонитронов области 125-130 м.д., а сигнал иминного атома углерода смещен на 5 м.д. в сильное поле по сравнению с изолированной фенилиминовой группой. В спектрах ПМР **220a,c** сигналы метиленовых протонов этильных групп в положении 2 гетероцикла представляют собой АВ-систему в области 1.66-2.08 м.д. (J<sub>AB</sub> = 14-20 Гц), каждый сигнал которой расщепляется в квартет на протонах соседней метильной группы (J<sub>K</sub> = 7.2-7.4 Гц). В спектрах соединений

**220b,d,e** сигналы протонов спироциклогексанового фрагмента представляют собой три мультиплета интенсивностью 3H, 5H и 2H. Фенильные группы в спектрах ПМР 2*H*-имидазолов **220c,d,f** выходят в виде двух характерных мультиплетов интенсивностью 2H и 3H, а в спектре соединения **220e** присутствует AA'BB'-система ( $J = 8.5$  Гц), соответствующая протонам *n*-хлорфенильной группы.

Можно было ожидать, что двукратная обработка 2*H*-имидазол-1-оксидов **220a,b** этилмагний бромидом с последующим разложением реакционной массы и окислением (схема 92) позволит получить описанные ранее НР **117a,b** в меньшее число стадий, чем при использовании литературных методов [10, 92]. Однако, при проведении синтеза с самого начала возникли осложнения. При взаимодействии 2*H*-имидазол-1-оксидов **220a,b** с этилмагний бромидом количество продуктов и их соотношение существенно зависит от порядка прибавления реагентов. Соединения **221a,b** образовывались лишь в случае, когда 2*H*-имидазолы **220a,b** вводили в эфирный раствор реактива Гриньяра, но не наоборот. Вероятно, основной причиной протекания множества побочных процессов является склонность соединений **220a,b** к металлизации по метильной группе в 4 положении в основных средах, свойственных растворам металлорганических соединений. Такая металлизированная частица может конденсироваться с исходным 2*H*-имидазолом, образуя множество продуктов разного строения. Кроме того, продукт присоединения реактива Гриньяра – гидроксиамин, может подвергаться дегидратации в основной реакционной среде (схема 92). По-видимому, попадая в избыток магнийорганического соединения, 2*H*-имидазолы **220a,b** сначала целиком металлизуются, что частично подавляет побочные процессы самоконденсации и делает присоединение реактива Гриньяра предпочтительным.

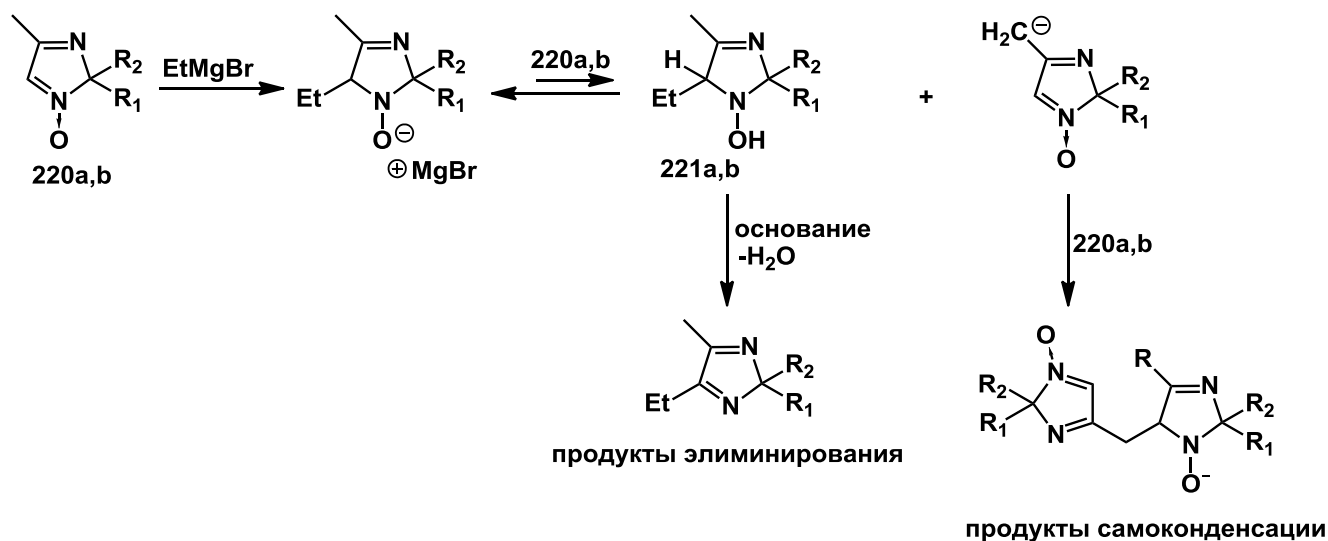


Схема 92

Действительно при взаимодействии 2*H*-имидазола **220a** с избытком этилмагний бромида образуется сложная смесь продуктов, из которой однако при растирании с гексаном выпадает

осадок ожидаемого имидазолина **221a** (схема 93). К сожалению, вещество **221a** не удается полностью очистить от примесей ни перекристаллизацией, ни хроматографически, и выход его не превышает 25%. Однако, спектральные характеристики полученного соединения типичны для 1-гидрокси-3-имидазолинов (см. приложение 1) (ср., например, [142]). В ИК-спектре присутствует сигнал ОН-группы при 3154, а также единственная полоса колебаний связи C=N при 1652 см<sup>-1</sup>. В спектре ПМР сигнал метинового протона при C<sup>5</sup> выходит в виде триплета при 3.76 м.д. с константой СТВ 4.0 Гц, а в спектре ЯМР <sup>13</sup>C имеется сигнал атома углерода C<sup>5</sup> при 74.76 м.д. В отличие от 2*H*-имидазол-1-оксида **220a** этильные группы во 2-м положении неплоского имидазолинового цикла **221a** неэквивалентны, триплетные сигналы их СН<sub>3</sub>-фрагментов выходят при 0.81 и 0.85 м.д. (*J* = 6.6 Гц). Также в спектре присутствует сигнал СН<sub>3</sub>-фрагмента еще одного этильного заместителя при 0.74 м.д. в виде триплета с константой 6.4 Гц. Сигналам СН<sub>2</sub>-фрагментов всех 3-х этильных групп соответствует широкий мультиплет при 1.60 м.д. 2*H*-Имидазол-1-оксид **222a** получали окислением имидазолина **221a** избытком диоксида свинца в хлороформе (схема 93). Получить аналитически чистый образец соединения **222a** не удалось, поскольку его синтез сопровождается образованием трудноотделимых побочных продуктов, причём образцы осмояются при хранении, по-видимому, вследствие автоконденсаций и окисления на воздухе.

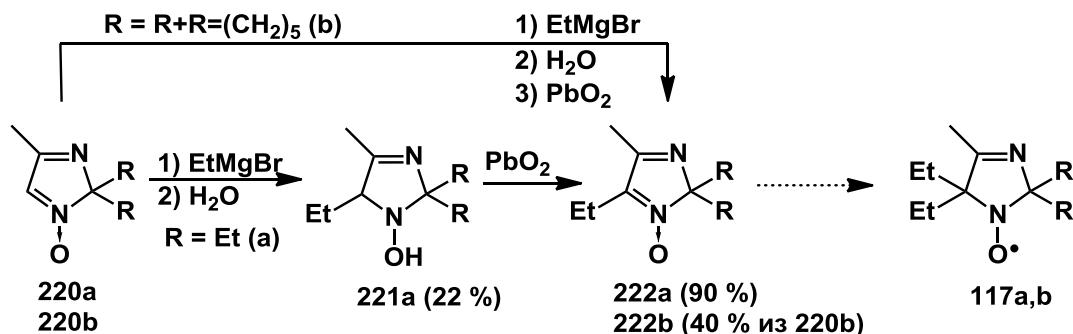


Схема 93

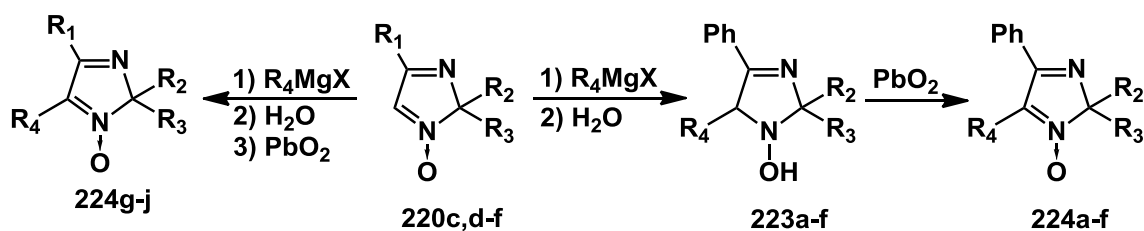
Синтез другого этилнитрона **222b** осуществляли без выделения гидроксиамина, окисляя реакционную смесь сразу после разложения водой. Выход 2*H*-имидазола **222b** (40%) выше выхода его триэтильного аналога **222a** (22%), однако, как и в предыдущем случае, аналитический образец соединения **222b** получить не удалось. Спектральные характеристики, которые все же были получены для **222a,b**, подобны характеристикам исходных соединений **220a,b**, но в спектрах ПМР отсутствует сигнал протона при C<sup>5</sup> имидазольного цикла, и присутствуют сигналы, относящиеся к новому этильному заместителю.

Таким образом, суммарный выход этилнитронов **222a,b** (~4 и 8 % соответственно) - промежуточных продуктов в синтезе ПНР на основе изонитрозоацетона (**219a**) - оказался очень низким. Поэтому нами было принято решение отказаться от продолжения синтеза, и ПНР

**117a,b** были в итоге получены по литературным методикам [10, 92], включающим конденсацию 3-гидроксиамино-3-этилпентанона-2 (**115**) с кетонами (см. главу 3).

В отличие от 4-метил-2*H*-имидазол-1-оксидов 4-арил-2*H*-имидазол-1-оксиды **220c-f** не содержат кислых протонов и, следовательно, не склонны к автоконденсации в присутствии оснований. Благодаря этому качеству альдонитроны **220c-f** представляются гораздо более перспективной основой для синтеза ПНР.

Обработкой 2*H*-имидазол-1-оксидов **220c,d,f** различными реактивами Гриньяра синтезировали набор 5-замещенных 1-гидрокси-2,5-дигидроимидазолов **223a-f**. Окисление гидроксиаминов **223a-f** избытком диоксида свинца в хлороформе с хорошим выходом приводило к образованию 2*H*-имидазол-1-оксидов **224a-f**. Кетонитроны **224g-j** получали аналогичным образом, исходя из 2*H*-имидазолов **220d-f** без выделения промежуточных гидроксиаминов. Избыток диоксида свинца прибавляли к реакционной смеси непосредственно после ее разложения водой (см. схему 94 и приложение 1).



**223, 224:** R<sub>1</sub> = Ph (a-h,j), *p*-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (i); R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> = (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub> (a,c,d,g,i,j), Et,Et (b,f), Me,Me (e,h); R<sub>4</sub> = Et (a,b); All (c); Ph (d,e); *t*-Bu (f,j); Me (g,h); 2-(1,3-диоксолан-2-ил)-этил (i)

#### Схема 94

Спектральные характеристики полученных 1-гидрокси-3-имидазолинов **223** сходны с описанными ранее для имидазолина **221a**. Так в ИК-спектрах продуктов присутствуют широкая полоса колебаний ОН-группы при 3165-3185, и сигнал связи C=N при 1620-1630 см<sup>-1</sup>. Однако в УФ-спектрах наблюдается поглощение фенилиминного фрагмента при ~240 нм; в ПМР спектрах – сигнал метинового протона при C<sup>5</sup> выходит в виде дублета дублетов при 4.4-4.6 м.д. с константами СТВ 6-10 и 3.6-4 Гц на диастереотопных протонах соседнего CH<sub>2</sub>-фрагмента (за исключением *трет*-бутил замещенного **223f**). В спектре ПМР имидазолина **223c** фрагменту =CH<sub>2</sub> принадлежат сигналы при 5.02 и 5.06 м.д., а при 5.93 м.д. выходит мультиплет =CH- фрагмента. В ЯМР <sup>13</sup>C сигналы CH<sub>2</sub>= и =CH- проявляются при 116.77 и 135.23 м.д. соответственно. Отнесение сигналов –CH<sub>2</sub>- групп в спектре ПМР этого соединения было сделано на основании данных спектров с частичным подавлением спин-спинового взаимодействия. Метиленовым протонам аллильной группы в составе этого соединения соответствуют два мультиплета при 2.35 и 2.59 м.д.

В спектрах <sup>13</sup>C имидазолинов **223d,e** присутствуют два набора сигналов, принадлежащих фенильным группам. При этом, *о*-, *м*- и *п*-атомам углерода фенильного заместителя в 4-м поло-



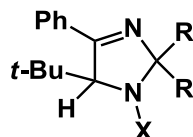
жении имидазолинового цикла соответствуют более слабополюные (128-130 м.д.) сигналы, а в 5-м положении – более сильнополюные (127-128 м.д.). Однако сигнал *и*-С заместителя в 5-м положении гетероцикла, напротив, лежит в более слабом поле на 6-7 м.д.

В 5-*трет*-бутил-замещенном имидазолине **223f**  $\pi$ -система фенильного заместителя выведена из сопряжения с эндоциклической связью C=N, что обусловлено стерическим напряжением, создаваемым *трет*-бутильной группой, поэтому некоторые спектральные характеристики его отличаются от характеристик соединений **223a-e**. Так гидроксиамин **223f** имеет сравнительно более коротковолновый максимум поглощения в УФ-спектре (~230 нм). Кроме того, сигнал C<sup>5</sup> в спектре ЯМР <sup>13</sup>C лежит на ~10 м.д. в более слабом поле, чем у других имидазолинов **223**. Последнее характерно для *трет*-бутил-замещенных соединений и полностью согласуется с литературными данными о зависимости химсдвигов атома С от степени его  $\alpha$ -замещенности в алканах [143].

Спектральные характеристики полученных соединений **224** подобны приведённым для 2*H*-имидазолов **220**, но в спектрах ПМР отсутствует сигнал протона при C<sup>5</sup> имидазольного цикла, и присутствуют сигналы, относящиеся к новому заместителю, а в спектрах ЯМР <sup>13</sup>C сигнал C<sup>5</sup> имидазольного цикла смещается в область, характерную для кетонитронов ~140 м.д. Особенностью соединений **224f,j** является отсутствие сопряжения  $\pi$ -системы имидазольного цикла с фенильным заместителем, что обуславливает отличия в спектральных данных от остальных кетонитронов **224**. Так в УФ-спектрах отсутствует промежуточный максимум при 240 нм, в спектрах ПМР наблюдается сильнополюный сдвиг *о*-протонов фенильного цикла на ~ 0.4 м.д.

В отличие от реакций окисления 1-гидроксиимидазолинов, выходы в реакциях 4-фенил-2*H*-имидазол-1-оксидов с реактивами Гриньяра варьируются весьма значительно (см. приложение 1). Причем, этильные заместители во 2-м положении гетероцикла субстрата затрудняют реакцию в большей степени, нежели *гем*-диметильный или спироциклогексановый фрагменты. В зависимости от природы используемого магнийорганического соединения выходы кетонитронов **224** уменьшаются в ряду MeMgI > PhMgBr, *t*-BuMgCl  $\geq$  EtMgBr > AllMgBr > 2-(1,3-диоксолан-2-ил)-этилмагний бромид. Причем порядок прибавления реактива Гриньяра, в данном случае, не оказывает значительного влияния на выходы целевых продуктов. Наиболее легко происходит взаимодействие альдонитронов с метилмагний иодидом [144]. Так, присоединение этого реактива Гриньяра к нитронам **220d,f** завершается в течение получаса при комнатной температуре. Выходы соответствующих метилнитронов после окисления реакционных смесей превышают 90%, и вещества не требуют дополнительной очистки для дальнейшего использования в синтезе. Присоединение других реактивов Гриньяра происходит менее однозначно.

Так, после обработки 2*H*-имидазол-1-оксида **220c** *трет*-бутилмагний хлоридом, помимо имидазолина **223f**, из реакционной смеси были выделены минорные продукты **225** и **226** (рисунок 8) с выходом 4 и 3 % соответственно. Спектральные характеристики обоих соединений весьма близки к характеристикам гидроксиамина **223f**, что может свидетельствовать об их имидазолиновой природе. УФ- и ЯМР-данные соединения **225** почти совпадают с таковыми имидазолина **223f**. Однако в спектре ПМР **225** отсутствует уширенный сигнал от протона N-OH-группы при 4.98 м.д., а в спектре ЯМР <sup>13</sup>C сигналы, принадлежащие C<sup>2</sup> и C<sup>5</sup> имидазолинового цикла, имеют химсдвиги, 92.83 и 77.44 м.д., т.е. находятся в более сильном поле. В ИК-спектре **225** полоса при 3379 см<sup>-1</sup> имеет узкую форму, характерную для колебаний связи N-H в 1-незамещённых имидазолинах. Исходя из всего, выше сказанного, а также данных элементного анализа, был сделан вывод, что выделенному соединению соответствует структура **5-трет-бутил-4-фенил-2,2-диэтил-2,5-дигидроимидазола**.



**225** (4 %): R+R = Et,Et; X = H  
**226** (3 %): R+R = Et,Et; X = O-*t*-Bu  
**227** (2 %): R+R = (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>; X = O-*t*-Bu

Рисунок 8

В спектрах ЯМР соединения **226** помимо сигналов, близких к имеющимся в спектрах имидазолина **225**, присутствуют сигналы ещё одной *трет*-бутильной группы, причём, все сигналы последней сдвинуты в слабое поле, что указывает на связь с гетероатомом (кислородом). На основании приведенных данных, а также данных элементного анализа выделенному соединению была присвоена структура **5-трет-бутил-1-трет-бутоксид-2,2-диэтил-4-фенил-2,5-дигидроимидазола**. Интересно, что подобно имидазолинам **223a-e** алкоксиамин **226** имеет максимум поглощения в УФ-спектре при 238 нм, что характерно для сопряженного фенилиминного фрагмента. Предположительно, стерическое напряжение, создаваемое объемными *трет*-бутильной и *трет*-бутоксильной группами, искажает гетероциклическую систему соединения таким образом, что наиболее энергетически выгодной становится конформация, в которой фенильное кольцо вступает в сопряжение.

Аналогичным образом, при обработке *трет*-бутилмагний хлоридом 2*H*-имидазол-1-оксида **220d** с последующим окислением из реакционной смеси с выходом ~ 2% был выделен **2-трет-бутил-1-трет-бутоксид-3-фенил-1,4-диза-спиро[4.5]дека-3-ен** (**227**) (рисунок 8). Спектральные характеристики этого соединения практически не отличаются от соответствующих ха-

рактических его 2,2-диэтильного аналога **226**, описанного выше. Однако вместо сигналов протонов этильных групп в спектре ПМР **227** присутствуют 3 мультиплета интенсивностью 1H, 7H и 2H, относящиеся к спироциклогексановому фрагменту.

Амин **225**, очевидно, образуется в результате восстановительного воздействия реактива Гриньяра на реакцию смесь. Образование соединений **226** и **227**, определенно, происходит в результате алкилирования непрореагировавшим *трет*-бутилхлоридом анионов - продуктов взаимодействия нитронов **220c,d** с реактивом Гриньяра.

Наиболее сложно происходило взаимодействие 2*H*-имидазол-1-оксида **220e** с 2-(диоксолан-2-ил)этилмагний бромидом. После разложения из реакционной смеси были выделены 2 продукта с выходом ~5 и 1 %. Первому из них на основании спектральных данных и данных элементного анализа было приписано строение 2*H*-имидазол-1-оксида **224i**. Спектры второго не содержат указаний на наличие в молекуле как 2-(диоксолан-2-ил)этильного заместителя, так и альдонитронного (альдиминного) фрагмента. В масс спектре этого соединения имеется молекулярный ион массой 490.17123, что с хорошей точностью соответствует брутто-формуле  $C_{28}H_{28}N_4Cl_2$ . Следует отметить, что по данным элементного анализа соединение не содержит кислорода. Таким образом, оно является продуктом димеризации исходного 2*H*-имидазол-1-оксида по положению 5 имидазольного цикла посредством металлирования альдонитронной группы и нуклеофильного присоединения образующегося аниона по нитронной группе неметаллированной молекулы с потерей кислорода **228** (схема 95).

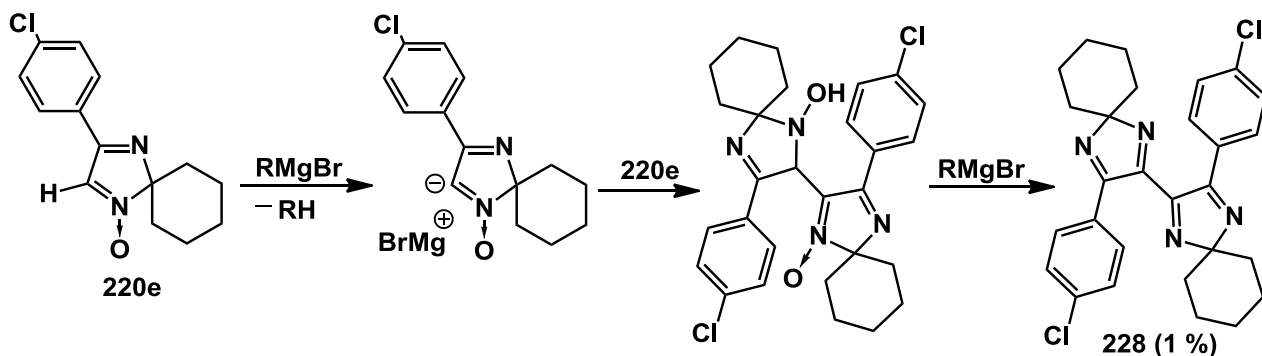


Схема 95

Образование подобных продуктов (рисунок 9) ранее наблюдали при взаимодействии 2*H*-имидазол-1-оксидов с диизопропиламидом лития [145].

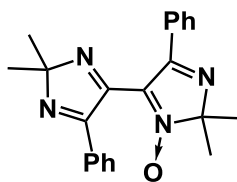


Рисунок 9

Следует упомянуть, что, подобно 4-метил-производным **222a,b**, 4-фенил-замещенные кетонитроны **224a-c,g-i** с  $\alpha$ -метиленовым фрагментом в заместителе при  $C^5$  разлагаются при хранении.

Далее нитроны **224a,b** снова обрабатывали 4-х-6-ти кратным избытком реактива Гриньяра (схема 96). Присоединение этилмагний бромида к этим кетонитронам происходило тяжелее, чем к соответствующим альдонитронам **220c,d**, но без образования большого числа побочных продуктов, какое наблюдалось для реакций кетонитронов **222a,b**. Также как и в случае 4-метил-замещенных производных выделить соответствующие тетраалкил-замещенные гидроксимины не удалось, т.к. они частично окислялись кислородом воздуха при обработке реакционной смеси. После доокисления реакционной массы избытком диоксида марганца из нее хроматографией выделяли образовавшиеся 3-имидазолиновые НР **229a,b** [140]. В УФ-спектрах этих соединений снова наблюдаются полосы поглощения фенилиминной группы соответственно 245 и 244 нм, в ИК-спектрах наблюдается полоса колебаний  $C=N$ , характерная для имидазолинов, при  $1599\text{ см}^{-1}$  для **229a** и  $1601\text{ см}^{-1}$  для **229b**.

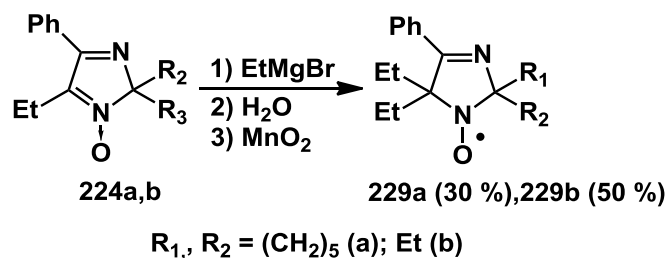


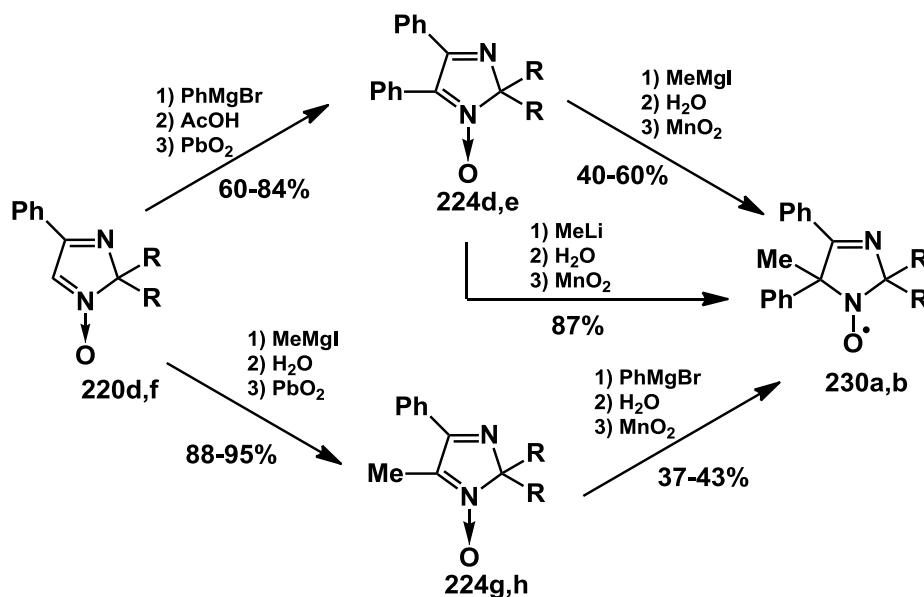
Схема 96

Суммарный выход НР **229a** (9 % на 4 стадии) может быть существенно повышен (до 40 %), если на первой стадии использовать уксусную кислоту для гашения реакционной массы и проводить синтез без выделения промежуточных продуктов.

Таким образом, было показано, что последовательная двукратная обработка 2,2-диалкил-4-фенил-2*H*-имидазол-1-оксидов алкилмагний галогенидом с последующим разложением и окислением позволяет получать 4-фенил-2,5-дигидроимидазол-1-оксилы, содержащие 4 этильных заместителя или 2 этильных заместителя и спироциклогексановый фрагмент в положениях 2 и 5, с удовлетворительным выходом.

Аналогичным образом на базе кетонитронов **224d,e** и **g,h** был осуществлен синтез имидазолиновых радикалов **230a,b**, содержащих сильно отличающиеся по объемам метильный и фенильный заместители в 5-м положении гетероцикла (схема 97) [146]. На примере этого синтеза было изучено влияние порядка, в котором вводятся более и менее объемный заместители, на выходы целевых радикалов. Однако существенной зависимости от последовательности введения

фенильного и метильного заместителей не наблюдалось, и суммарный выход во всех случаях составил 30 - 40%.



230: R,R = (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub> (a), CH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub> (b)

Схема 97

При взаимодействии наиболее затрудненного кетонитрона **224d** с метилмагний иодидом, помимо целевого НР **230a**, из реакционной массы с выходом 20% было выделено бесцветное кристаллическое соединение, спектр ПМР которого напоминает спектр исходного соединения. Спектры отличаются только положением 2-х мультиплетов, относящихся к спироциклогексановому фрагменту: мультиплет интенсивностью 3H сдвинут в слабое поле, а мультиплет интенсивностью 2H – в сильное на 0.3-0.5 м.д. С другой стороны в УФ спектре этого соединения отсутствует характерный для 2H-имидазол-1-оксидов длинноволновый максимум, а в ИК-спектре полосы в области колебаний C=N малоинтенсивны. В спектре ЯМР <sup>13</sup>C присутствует всего один набор сигналов, соответствующих фенильному заместителю, что указывает на симметричность структуры, и нет сигнала при ~ 135 м.д., который можно было бы отнести к фенилнитронному атому углерода. По данным элементного анализа в состав этого вещества не входит кислород. На основании всего выше сказанного соединению приписана структура **2,3-дифенил-1,4-диаза-спиро[4.5]дека-1,3-диена (231)** (рисунок 10). Важно отметить, что в реакции пространственно менее затруднённого **2,2-диметил-4,5-дифенил-2H-имидазол-1-оксида 224e** с MeMgI дезоксигенирования не происходит.

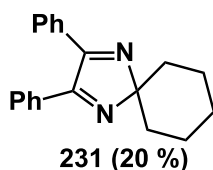


Рисунок 10

Дезоксигенирование нитронной группы при обработке реактивами Гриньяра свойственно стерически затруднённым нитронам и обсуждается нами в разделе 2.2 Главы 1 (с.58-59).

Действительно, при дальнейшем увеличении размера заместителя при C<sup>5</sup> выход целевого НР заметно снижается именно за счет возрастания роли процесса дезоксигенирования. Так, в реакции 2*H*-имидазол-1-оксида **224j** с этилмагний бромидом образуется в основном продукт дезоксигенирования **232**, а выход целевого **2-трет-бутил-3-фенил-2-этил-1,4-диаза-спиро[4.5]дека-3-ен-1-оксила** **233** не превышает 37% (суммарный выход на 2 стадии – 11%) (схема 98).

Известно, что литийорганические соединения более нуклеофильны и менее склонны к реакциям восстановления, чем реактивы Гриньяра [147]. Однако, они более склонны к реакциям металлирования, чем магнийорганические соединения. Взаимодействие метил- или  $\alpha$ -*n*-алкилнитронов с литийорганическими соединениями, как правило, приводит к металлированию [148, 149]. В то же время известны примеры успешного применения литийорганических соединений в синтезе НР из  $\alpha$ -фенилнитронов, в которых нет соответствующих кислых протонов (см. с. 58). Кетонитроны **224d,j** также не содержат кислых протонов. Действительно, 2*H*-имидазол-1-оксид **224d** реагировал с метиллитием без образования заметных количеств побочных продуктов. После обработки реакционной массы НР **230a** был выделен с выходом 87% (суммарный выход - 72%) (см. схему 98). Аналогичным образом при обработке *трет*-бутилнитрона **224j** бутиллитием с высоким выходом был получен единственный продукт – **2-бутил-2-трет-бутил-3-фенил-1,4-диаза-спиро[4.5]дека-3-ен-1-оксил** (**234**), спектральные характеристики которого очень близки к характеристикам НР **233**, синтезированного с использованием реактива Гриньяра (схема 98).

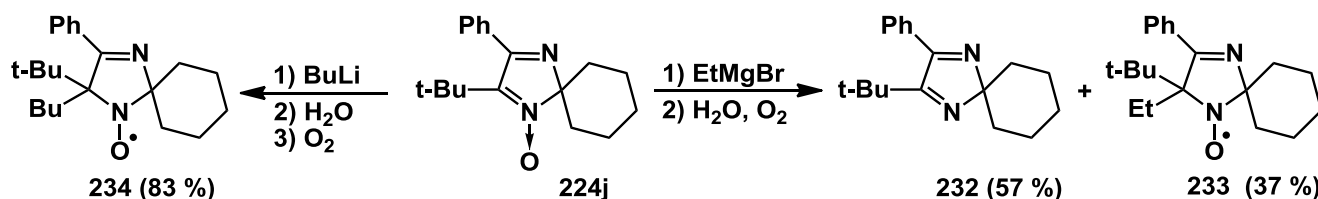


Схема 98

По аналогии с синтезом НР **234**, при взаимодействии *трет*-бутилнитрона **224f** с бутиллитием должен образовываться соответствующий имидазолиновый НР с двумя этильными заместителями при одном атоме углерода, соседнем с нитроксильной группой, и бутильной и *трет*-бутильной группой – при другом. Через час после прибавления бутиллития к 2*H*-имидазолу **224f** мы наблюдали (методом ТСХ) практически полное отсутствие в реакционной смеси исходного соединения и присутствие 2-х новых веществ. Однако, после разложения ре-

акционной смеси водой этих веществ в составе смеси обнаружено не было. Вместо этого удалось выделить два других продукта **235** и **236** (схема 99), не имеющих характерной для имидазолиновых радикалов желтой окраски, с выходами 36 и 18 % соответственно.

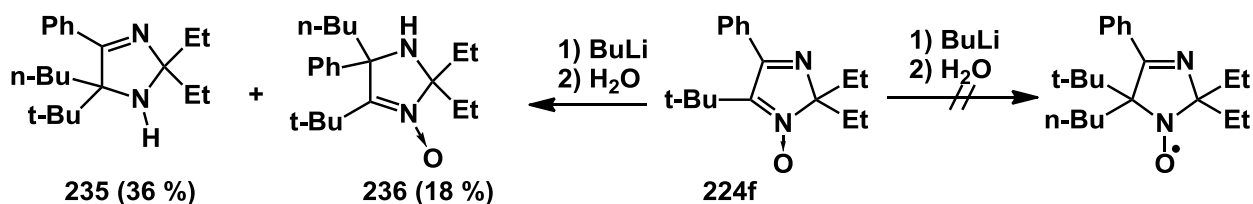


Схема 99

Первое из соединений - **235** - представляет собой бесцветное масло, обладающее спектральными характеристиками, похожими на характеристики имидазолина **225**. В ИК-спектре **235** также присутствует малоинтенсивная полоса колебаний N-H-группы при 3369 см<sup>-1</sup> и полоса колебаний C=N-фрагмента при 1623 см<sup>-1</sup>. Отнесение сигналов в спектре ПМР соединения было сделано с использованием Н-Н корреляционного спектра (H<sup>1</sup> cosy) (см. приложение 2). Интересно отметить, что все пары протонов в CH<sub>2</sub>-фрагментах бутильной группы не являются эквивалентными. В спектре ЯМР <sup>13</sup>C сигналы узловых атомов углерода находятся при 91.46 и 78.19 м.д. соответственно, т.е. там же, где и у имидазолина **225**, а сигналы иминного атома углерода и *и*-С фенильной системы сдвинуты на ~ 8 м.д. в слабое поле, сигнал *п*-С, напротив, сдвинут в сильное поле на 3-4 м.д. Кроме того, в УФ-спектре **235** не наблюдается поглощения в характеристических областях. Упомянутые спектральные особенности, вероятно, связаны с тем, что фенильная группа в этом соединении полностью выведена из сопряжения с иминным фрагментом имидазолинового цикла. На основании спектральных данных и данных элементного анализа соединению **235** приписана структура **5-трет-бутил-5-бутил-4-фенил-2,2-диэтил-2,5-дигидроимидазола**.

Второй выделенный продукт – **236**, бесцветное кристаллическое вещество, в УФ-спектре которого присутствует полоса поглощения при 240 нм. Как и в случае с первым продуктом реакции, ИК-спектр **236** содержит узкую полосу колебаний N-H группы при 3444 см<sup>-1</sup>, но сигнал, относящийся к колебаниям фрагмента C=N, сдвинут в область, характерную, скорее, для нитронов – 1551 см<sup>-1</sup>. Набор сигналов бутильной группы в спектре ПМР имеет почти тот же вид, что и в спектре соединения **235**. Однако, спектры ЯМР <sup>13</sup>C выделенных соединений **235** и **236** имеют принципиальные отличия. Так в спектре **236** самый слабый сигнал с химическим сдвигом 151.62 м.д. лежит в области, типичной для нитронных атомов углерода, из чего можно предположить, что соединение имеет структуру 3-имидазолин-3-оксида. Тогда сигналы при 71.06 и 92.25 м.д. принадлежат атомам C<sup>5</sup> и C<sup>2</sup> соответственно. Таким образом, **236** представляет собой **4-трет-бутил-5-бутил-5-фенил-2,2-диэтил-2,5-дигидроимидазол-3-оксид** и, вероят-

но, является продуктом нетипичного присоединения бутиллития по иминному фрагменту 2*H*-имидазол-1-оксида **224f**.

Природа происходящих в реакции кетонитрона **224f** с бутиллитием превращений остается пока не вполне ясной и требует проведения дополнительных исследований. Следует упомянуть, однако, что *трет*-бутил-бутил-замещенный НР **234** достаточно легко разлагается с потерей *трет*-бутильного радикала при нагревании и хранении в нормальных условиях. Это свойство, по-видимому, связанное со стерическим напряжением в молекуле **234**, подробно обсуждается в главе 7. Здесь же необходимо отметить, что напряжение, создаваемое в молекуле 3-имидазолина двумя этильными заместителями, больше напряжения от спироциклогексанового фрагмента, присутствующего в **234**. Поэтому соответствующий 5-*трет*-бутил-5-бутил-2,2-диэтилзамещенный НР должен быть еще менее стабилен термически, нежели **234**. Разложение целевого НР, предположительно, могло произойти при добавлении в реакционную смесь воды, которое сопровождалось сильным разогревом раствора.

Тем не менее, стратегия синтеза сильно пространственно затруднённых НР из циклических нитронов, включающая введение на начальном этапе синтеза не склонной к металлизации группы к нитронному атому углерода, что позволяет использовать литийорганические соединения для введения второго заместителя к тому же атому углерода, представляется весьма перспективной.



### Глава 3 Синтез пространственно затрудненных нитроксильных радикалов ряда имидазолидина

Известно, что электронные эффекты заместителей (или структурных фрагментов) сильно влияют на окислительно-восстановительные свойства нитроксильных радикалов [150] и на скорость их взаимодействия с С-центрированными радикалами [151]. В связи с этим, имидазолидиновые нитроксильные радикалы, не содержащие сильно акцепторных группировок в составе гетероцикла, могут представлять больший интерес для некоторых прикладных областей, чем НР ряда имидазолина. В частности, имидазолидиновые НР представляются более перспективными регуляторами контролируемой радикальной полимеризации виниловых мономеров. Константы прямой и обратной реакции рекомбинации имидазолидиновых НР с радикалом растущей полимерной цепи соотносятся таким образом, что диссоциация происходит легче, т.е. полимеризация может происходить в контролируемом режиме при более низких температурах. С другой стороны, имидазолидиновые НР намного превосходят НР имидазолинового ряда по устойчивости к восстановлению, что особенно важно для биофизических применений. Кроме того, имидазолидиновые НР отличаются наиболее высокой чувствительностью спектров ЭПР к изменениям pH [40]. Всё это обуславливает повышенный интерес к таким НР.

Имидазолидиновые НР **118a** и **237a-d** получали из соответствующих имидазолиновых НР **117a,b**, **229a,b** и **238** используя простую и достаточно универсальную литературную методику [10, 40], включающую алкилирование 3-имидазолина по атому азота в положении 3 гетероцикла и последующее восстановление имидазолиниевых солей (схема 100). НР **117a** и **118a** получали, по литературной методике [10]. НР **117b** также получали по известной методике [92]. НР **238** получали аналогичным образом, посредством конденсации 3-гидроксиамино-3-этилпентанона-2 (**115**) с ацетоном. Синтез НР **229a,b** подробно рассматривается в главе 2.

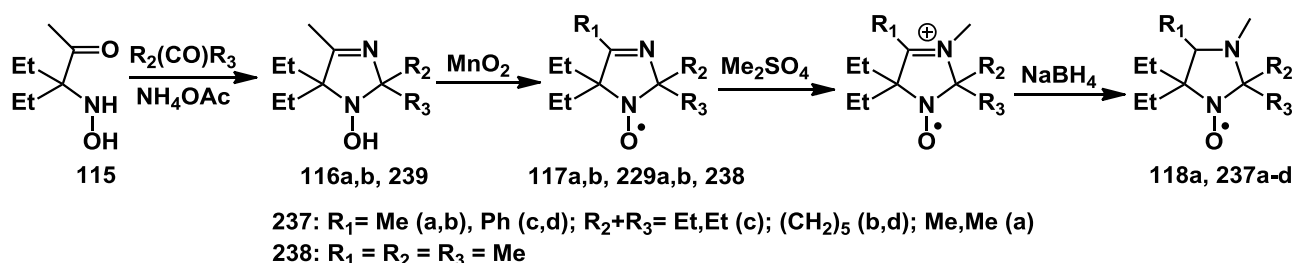


Схема 100

Алкилирование всех имидазолинов проводили диметилсульфатом при нагревании до 40-60°C. Реакции с НР **229a,b** протекали тяжелее, чем с их метил-замещенными аналогами **117a,b**, что может быть обусловлено влиянием фенильного заместителя, понижающего нуклеофильность иминного атома азота. Алкилирование производных **117b** и **229a**, содержащих спироцик-

логексановый фрагмент, проходило медленнее, чем алкилирование соответствующих 2,2-диэтильных производных **117a** и **229b**. При этом в случае **229a** довести процесс до конца не удалось, т.к. при длительном нагревании начинали накапливаться побочные продукты. Провести алкилирование сильно затрудненного НР **234** не удалось вовсе из-за его термической неустойчивости (см. главу 7). Далее иминиевые соли без выделения восстанавливали боргидридом натрия в спиртовых растворах.

Спектральные характеристики полученных НР имидазолидинового ряда близки к характеристикам известных описанных в литературе аналогов [10, 40].

Как уже отмечалось выше, имидазолидиновые НР обладают рН-зависимыми спектрами ЭПР и используются в качестве спиновых меток и зондов. В связи с этим представлялось целесообразным изучить возможность получения спиновых меток и зондов на основе ПНР имидазолидинового ряда, причём наибольший интерес представляли производные, содержащие гидрофильные фрагменты или функциональные группы, способные к ковалентному связыванию с биомолекулами.

При конденсации гидроксиаминокетона **115** с метиловым эфиром левулиновой кислоты в присутствии ацетата аммония, по аналогии с литературной методикой [85], образовывалась трудноразделимая смесь имидазолина **240** с эфиром левулиновой кислоты, из которой не удалось выделить соединение **240** в индивидуальном виде (см. схему 101). Разделение этой смеси затруднялось лёгким окислением имидазолина **240** в соответствующий нитроксильный радикал **241** кислородом воздуха. Отделить радикал **241** от метиллевулината также сложно, поскольку последний препятствует нормальному разделению при хроматографии.

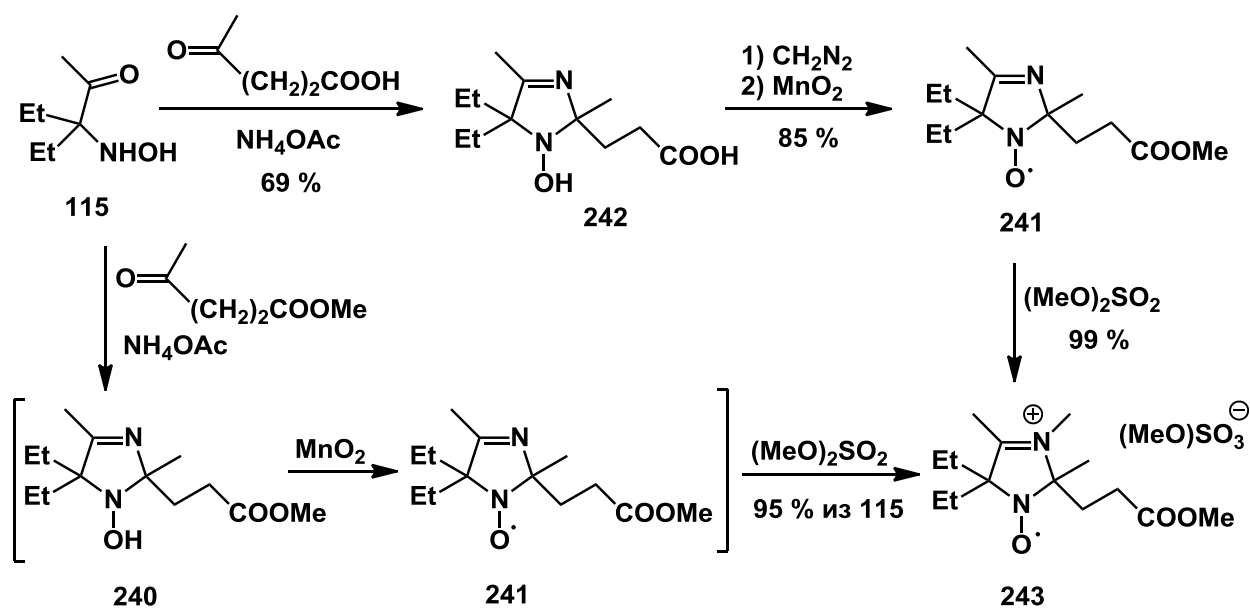


Схема 101

Чистый радикал **241** удалось получить другим путём (схема 101). Конденсацией гидроксиаминокетона **115** с левулиновой кислотой и ацетатом аммония был получен имидазолин **242** - кристаллическое соединение, легко выделяемое из реакционной массы. Алкилирование кислоты **242** диазометаном с окислением *in situ* позволило получить НР **241** без примесей. Нагревание НР **241**, либо его смесей с метиловым эфиром левулиновой кислоты, с диметилсульфатом приводило к образованию соответствующей четвертичной соли **243**, которая выкристаллизовывалась из реакционной массы при растирании ее с диэтиловым эфиром.

Как известно, восстановление имидазолиниевых солей боргидридом натрия даёт имидазолидиновые нитроксильные радикалы. Согласно литературным данным [85], при восстановлении имидазолиниевой соли **244**, содержащей два метильных заместителя в положении 5, образуется смесь диастереомерных эфиров **245a,b** (схема 102-I), при этом в оригинальной работе ничего не сказано о соотношении изомеров. При восстановлении соединения **243** в метаноле из реакционной массы было выделено оранжевое маслообразное вещество **246** (схема 102-II), которое могло представлять собой либо энантиомерную смесь, либо неразделимую смесь диастереомеров. Для выяснения состава полученной смеси образец радикала **246** обрабатывали пропионовым альдегидом и перекисью водорода в присутствии одновалентной меди по аналогии с литературной методикой [152]. В этих условиях генерируется этильный радикал, который захватывается нитроксильным радикалом с образованием соответствующего алкоксиамина **247**. Анализ спектров ЯМР полученного алкоксиамина не выявил присутствия второго диастереомера. Данные спектров  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  подтверждают строение соединения **247**, но не позволяют установить относительную конфигурацию асимметрических центров. Более того, выход в реакции образования алкоксиамина далёк от количественного, поэтому исключить присутствие второго диастереомера в образце радикала **246** нельзя. Поэтому образец соединения **246** был подвергнут хромато-масс спектрометрическому анализу. Анализ показал наличие двух пиков с массой 272 в соотношении 98 : 2. Анализ смеси, образующейся при восстановлении соединения **244** в тех же условиях показал соотношение диастереомеров 93 : 7. Преимущественное образование одного из диастереомеров, очевидно, связано с влиянием объёмного 2-метоксикарбонилэтильного заместителя при асимметрическом центре в положении 2 гетероцикла. Дополнительное ограничение доступности атома углерода в положении 4 имидазолинового цикла, создаваемое этильными группами в положении 5, делает реакцию более селективной и приводит к уменьшению доли минорного диастереомера при восстановлении соединения **243**.

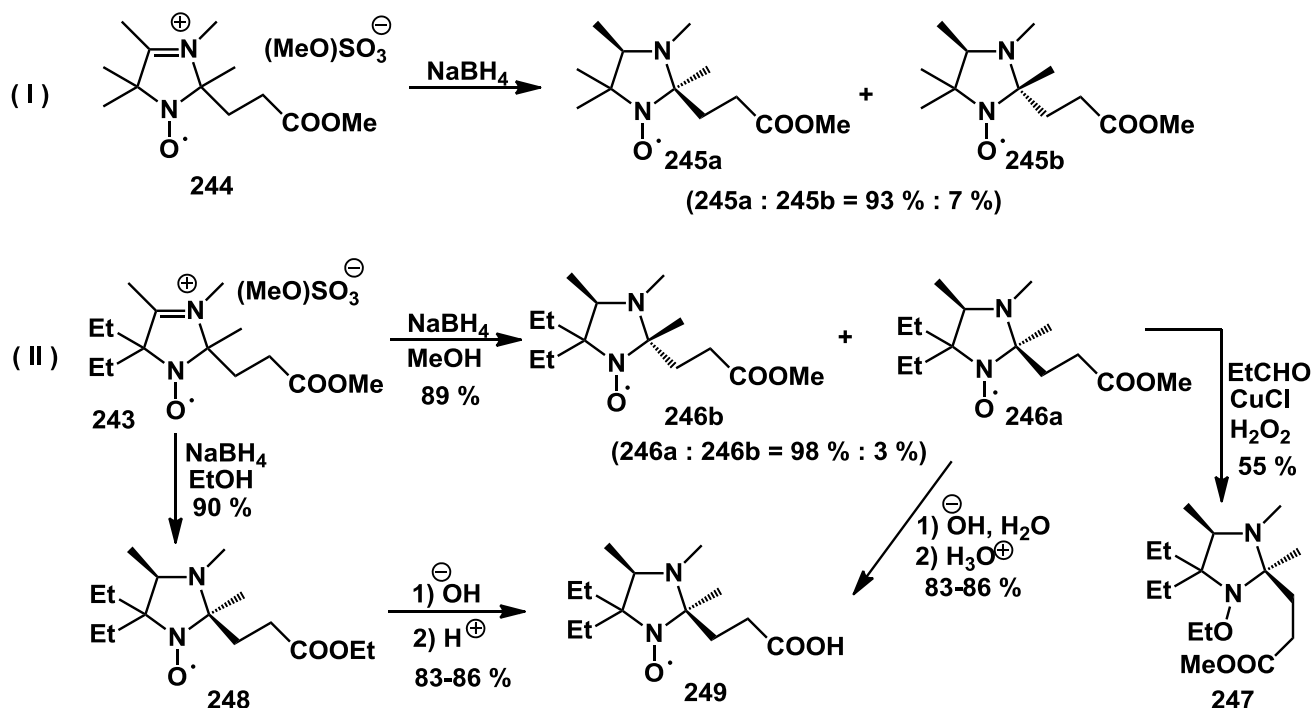
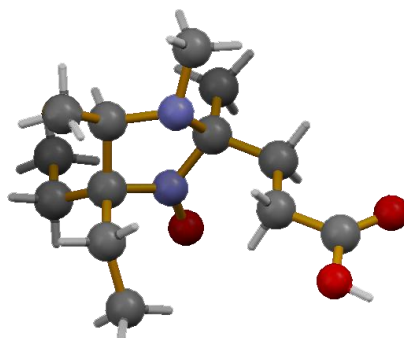


Схема 102

Примечательно, что реакция восстановления имидазолиниевой соли **243** может сопровождаться переэтерификацией: при быстром добавлении боргидрида к раствору радикала **243** в этаноле реакция проходила с сильным разогревом, и вместо НР **246** из реакционной массы был выделен исключительно этиловый эфир **248** (схема 102-II). В результате щелочного гидролиза эфиров **246** и/или **248** была выделена соответствующая карбоновая кислота **249**. НР **246** и **248** - жидкости, а НР **249** - твёрдое вещество, легко образующее крупные кристаллы. Рентгеноструктурный анализ показал, что полученные кристаллы содержат изомер с *цис*-расположением 2-карбоксиэтильной и метильной групп соответственно в положениях 2 и 4 гетероцикла (рисунок 11).

Рисунок 11 Структура молекулы НР **249** по данным РСА

Преимущественного образования именно этого изомера и следовало ожидать, исходя из предпочтительности нуклеофильной атаки с наименее затруднённой стороны гетероцикла. Поскольку доля второго диастереомера в образце соединения **246** не превышает 2%, перекристал-

лизованные образцы карбоновой кислоты **249**, по-видимому, не содержат примеси второго диастереомера.

Имидазолидиновые НР могут быть легко модифицированы по метильной группе в положении 4 гетероцикла. На примере одного из новых НР (**237b**) нами была исследована возможность получения различных алкилирующих спиновых меток с повышенной устойчивостью к восстановлению. Для этого обработкой метилсульфата **250** гидрокарбонатом натрия получали высокореакционноспособный енамин **251** (схема 103-I). Аналогично описанному в литературе [40], енамин **251** реагировал с хлорацетилхлоридом с образованием енаминокетона **252**. Енамин при этом присоединяет молекулу хлорацетилхлорида по двойной связи C=C, после чего происходит отщепление хлороводорода, который связывается с присутствующим в смеси триэтиламином. Аналогичным образом происходит бромирование енамина, позволяющее получить соответствующий броменамин **253** с высоким выходом.

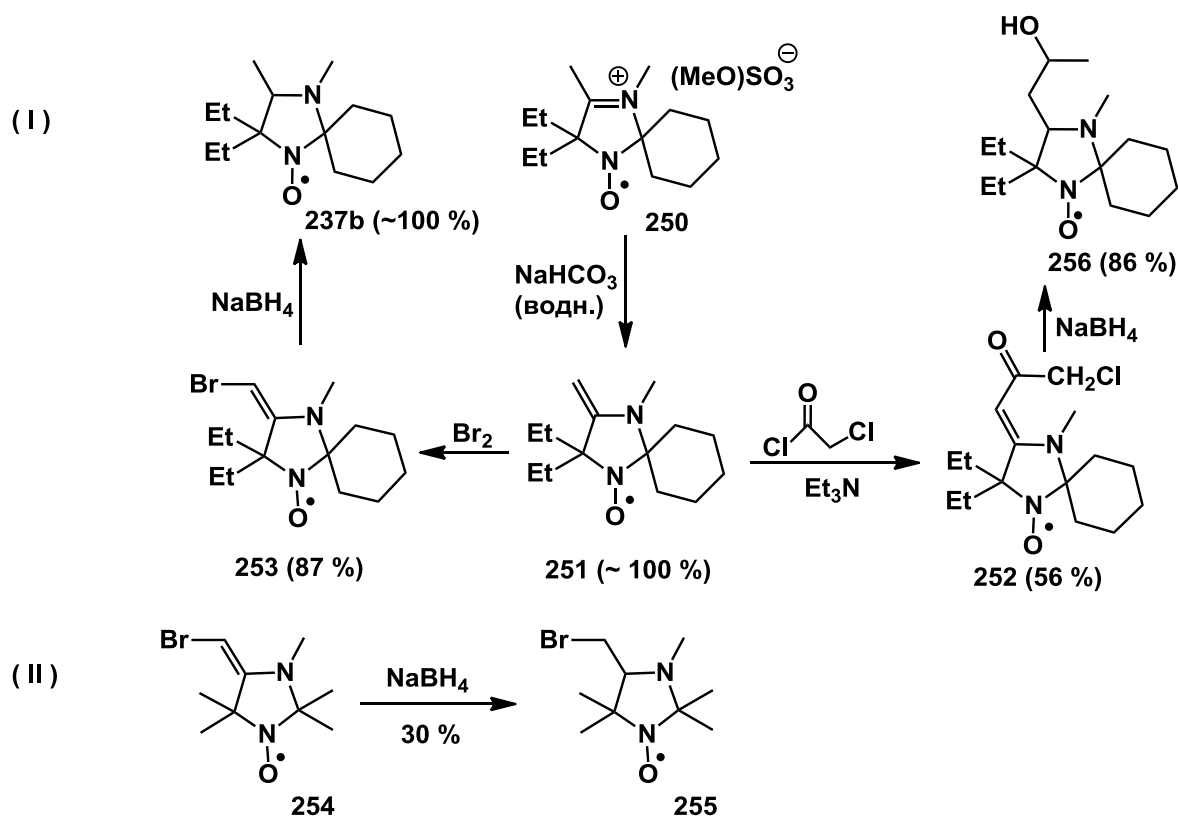
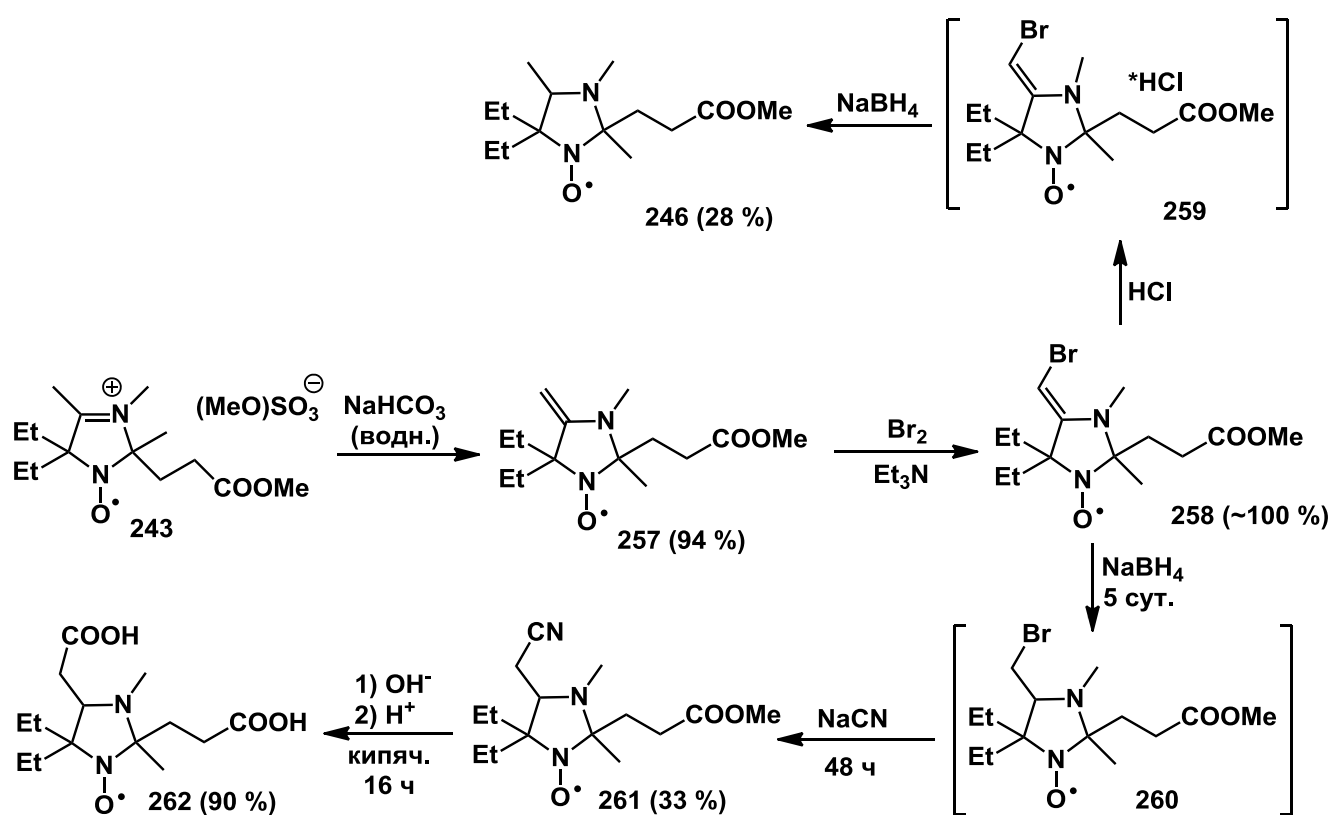


Схема 103

Согласно литературным данным [40], осторожное восстановление 2,2,3,5,5-пентаметил-4-бромметилиденимидазолидин-1-оксида **254** боргидридом натрия приводит к образованию 4-бромметил-замещённого нитроксильного радикала **255** (схема 103-II), используемого в качестве спиновой метки. Однако все попытки селективно восстановить связь C=C в соединениях **252** и **253** оказались неудачными. ПНР **253** восстанавливается с расщеплением связи углерод-галоген,

давая имидазолидин **237b**. Производное **252** также восстанавливается с потерей атома галогена, давая НР **256** (схема 103-I), что, вообще говоря, достаточно типично для боргидрида [153].

Попытка модификации НР **249** по метильной группе в 4-м положении цикла была более удачной (схема 104). Аналогично описанному для ПНР **237b**, четвертичную соль **243** превращали в енамин **257**, который затем обрабатывали раствором брома в ЧХУ в присутствии триэтиламина. Этот метод позволил получить броменамин **258** с выходом, близким к количественному. При этом продукт не требовал дополнительной очистки. Енамин **257** и броменамин **258** имеют очень похожие спектры ИК и УФ, но полосы ряда колебаний (Н-С=, С=С, СН<sub>2</sub> и др.) в ИК спектре броменамина сдвинуты на 10-30 см<sup>-1</sup> в длинноволновую область. В УФ **258** также поглощает в чуть более длинноволновой области (228 нм – для **257** и 234 нм для **258**).



Нам удалось восстановить броменамин **258** до 4-бромметилимидазолидина **260**, осторожно прибавляя небольшие порции боргидрида натрия с частотой раз в 3-4 часа в течение 4-5 дней. Однако восстановление броменамина в присутствии большого избытка боргидрида, а также восстановление более активной четвертичной соли **259**, образующейся из броменамина при подкислении, сопровождалось дебромированием с образованием 4-метиylimидазолидина **246**, подобно наблюдавшемуся для броменамина **253**. Полученная алкилирующая спиновая метка **260** – сравнительно малоустойчивое соединение, не выдерживающее хроматографии на силикагеле. Поэтому реакционная масса без разделения обрабатывалась избытком цианида на-

трия. Нуклеофильное замещение цианид-анионом завершалось в течение 1-2 дней образованием легко выделяемого кристаллического 4-цианометил производного **261**. В отличие от 4-метилзамещенных производных **257** и **258**, нитрил **261** не имеет характеристических полос поглощения в УФ-диапазоне. В ИК-спектре нитрила **261** отсутствуют полосы при  $3100-3111\text{ см}^{-1}$  ( $\text{H-C}\equiv$ ) и  $1620-1650\text{ см}^{-1}$  ( $\text{C=C}$ ) валентных колебаний метиленового фрагмента, но присутствует малоинтенсивная полоса поглощения при  $2250\text{ см}^{-1}$ , характерная для связи  $\text{C}\equiv\text{N}$ . Гидролиз цианоэфира **261** проводили при нагревании до  $80-90^\circ\text{C}$  в 10% водном растворе  $\text{NaOH}$ . Через 3 ч твердый нитрил **261** полностью переходил в раствор, благодаря гидролизу менее устойчивой сложноэфирной группы. После полного гидролиза цианоэфира через 16 ч щелочной раствор нейтрализовали, и продукт выделяли в виде дикислоты **262**.

Исследование свойств полученных соединений **246**, **249**, **261** и **262**, проводилось в ИХКиГ СО РАН Д.А. Комаровым, А.А. Бобко и Ю.И. Глазачевым. Были построены кривые кислотно-основного и окислительно-восстановительного титрования, вычислены величины  $\text{pK}$ , измерены константы  $\Delta a_{\text{N}}$  - чувствительности НР к колебаниям  $\text{pH}$  и  $k_{\text{red}}$  - скорости восстановления радикалов аскорбатом (см. приложение 3).

Для сложного эфира **246** и цианоэфира **261** величины  $\text{pK}$  не превышают 4, однако в случае монокислоты **249** наблюдается увеличение  $\text{pK}$  более чем на 2 единицы - до 6.3. Последний результат противоречит общим представлениям о  $\text{pK}$  НР имидазолидинового ряда. Так, в частности, для НР **263**, аналога НР **249** с двумя метильными группами в положении 5 (рисунок 12), в литературе приводится  $\text{pK}$  4.7 [154] и 4 [155]. Следует, однако, отметить, что оригинальной публикации, содержащей данные титрования НР **263**, нами не обнаружено. В связи с этим соединение **263** было нами синтезировано по известной методике [85]. Полученный перекристаллизованный образец, по-видимому, тоже содержал исключительно диастереомер с *цис*-расположением 2-карбоксиэтильной группы в положении 2 и метильной группы в положении 4, поскольку содержание *цис*-изомера в смеси, образующейся при восстановлении соединения **244** (см. выше) составляет 93%. Титрование этого радикала показало, что его  $\text{pK}$  составляет 6.1. Таким образом, повышение  $\text{pK}$  для НР типа **249**, очевидно, является проявлением закономерности, требующей более детального изучения.

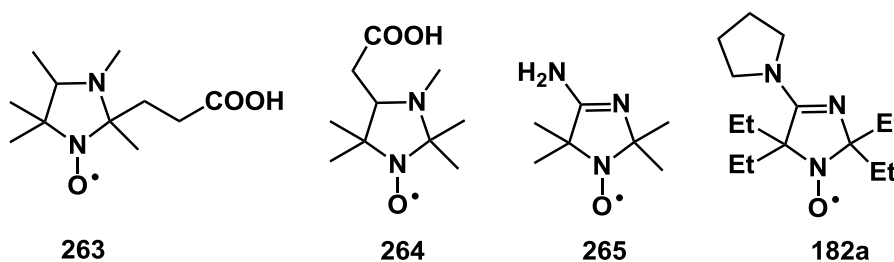


Рисунок 12

Примечательно, что охарактеризованный в работе [156] НР **264** (рисунок 12), содержащий карбоксильную группу в боковой цепи в положении 4 имидазолидинового цикла, не отличается повышенным рК (4.3). Введение в молекулу НР **249** второй карбоксильной группы в боковую цепь в положении 4 также не привело к дальнейшему увеличению рК (для дикислоты **7** рК=5.7). Таким образом, кислота **249** обладает наиболее высоким значением рК среди известных на сегодняшний день имидазолидиновых спиновых зондов, что ставит ее в один ряд с 4-амино-3-имидазолин-N-оксидами (для известного рН-чувствительного спинового зонда **4-амино-2,2,5,5-тетраметил-2,5-дигидро-1H-имидазол-1-оксила (265)** (рисунок 12) рК=6.1 [10, 157, 158]). Кроме того, упомянутые НР обладают весьма высокой чувствительностью к изменениям рН:  $\Delta a_N = 1.3-1.5$  (ср. чувствительность **265** заметно ниже  $\Delta a_N = 0.8$ ).

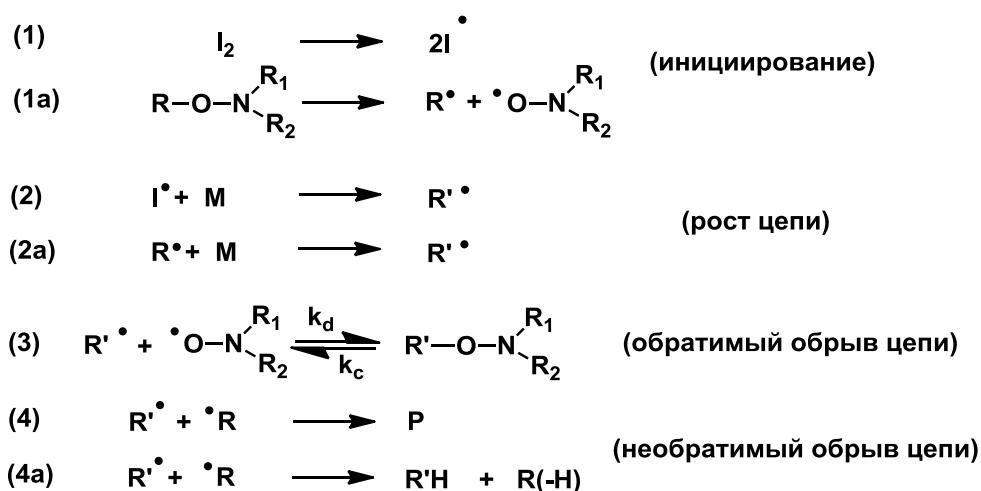
Важным преимуществом имидазолидиновых нитроксильных радикалов перед 4-амино-2,5-дигидроимидазол-1-оксидами является повышенная устойчивость к восстановлению. Для оценки этого параметра часто используется реакция НР с аскорбиновой кислотой, являющейся важнейшим природным антиоксидантом. В большинстве случаев эта реакция имеет первый порядок по каждому из реагентов. Константа скорости восстановления аскорбиновой кислотой ( $k_{red}$ ) для НР **249**, составляет  $0.65 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ , что значительно меньше, чем константа скорости восстановления **265** ( $k_{red} = 22.5 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ ) и даже меньше, чем  $k_{red}$  2,2,5,5-тетраэтил-4-пирролидино-2,5-дигидроимидазол-1-оксила (**182a**) (рисунок 12) ( $0.75 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ ). Интересно, что эфир **246** отличается ещё большей устойчивостью к восстановлению ( $0.085 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ ) при рН 7.4. Это, очевидно, связано с более высокой основностью НР **249**: при рН 7.4 заметная часть (ок. 10%) НР **249** существует в протонированной форме, которая является более сильным окислителем из-за акцепторного влияния положительно заряженного аммонийного фрагмента в гетероцикле. Таким образом, по совокупности параметров НР **249** – один из самых удачных на сегодняшний день спиновых зондов для исследования колебаний рН в живых объектах и модельных системах.

Полученные данные позволяют сделать вывод, что введение карбоксильных групп в окружение основного центра имидазолидин-N-оксила может приводить к заметному увеличению рК и повышать гидрофильность спиновых зондов.



## Глава 4 Синтез алкоксиаминов - потенциальных регуляторов радикальной контролируемой полимеризации на базе полученных пространственно затрудненных нитроксильных радикалов

Одной из быстро развивающихся областей науки, в которой синтезированные нами ПНР могут быть востребованы, является радикальная контролируемая полимеризация (РКП, "живая", псевдоживая радикальная полимеризация) (схема 105). РКП в присутствии нитроксильных радикалов наряду с другими методами используется для синтеза полимеров регулярного строения и блок-сополимеров, применяемых для получения высокотехнологичных материалов. Эффективные регуляторы позволяют добиться узкого молекулярно-массового распределения для получаемого полимера, что улучшает его свойства. Кроме того, получаемый полимер способен к реинициации, т.е., полимеризация может быть продолжена с дальнейшим ростом цепей после добавления того же или другого мономера [159]. Известно весьма большое число НР подходящих для проведения псевдоживой полимеризации стирола и акрилатов [23, 160, 161, 162], однако получение полимеров метилметакрилата (ММА) представляет собой нерешённую до конца проблему, главным образом, из-за протекания побочных процессов элиминирования, сопровождающихся необратимым обрывом цепи (т.н. Н-переноса, см. схему 105, (4а), схему 106) [163, 164, 165, 166]. Поэтому актуальной задачей в настоящее время является поиск новых НР, пригодных для проведения РКП метакрилатов без посторонних добавок и позволяющих получать способные к реинициации полимеры.

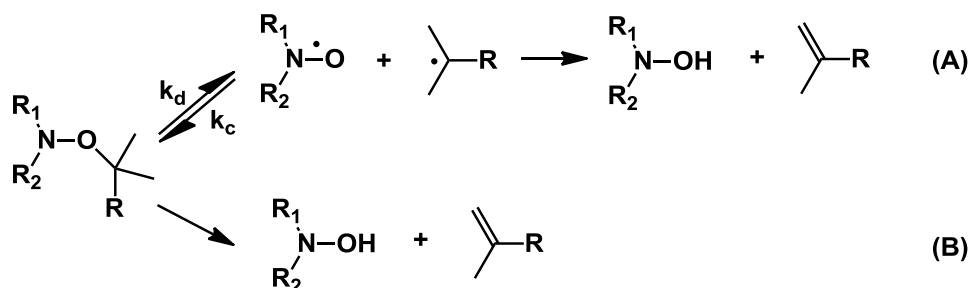


**Схема 105** Механизм радикальной контролируемой полимеризации с использованием инициатора и алкоксиамина; **I**-инициатор, **M** – мономер, **R**, **R'** – растущие полимерные цепи, **P** – полимер

Исследование контролируемой полимеризации с участием непосредственно НР осложняется непредсказуемостью влияния на реакцию классических инициаторов (пероксидов, гид-

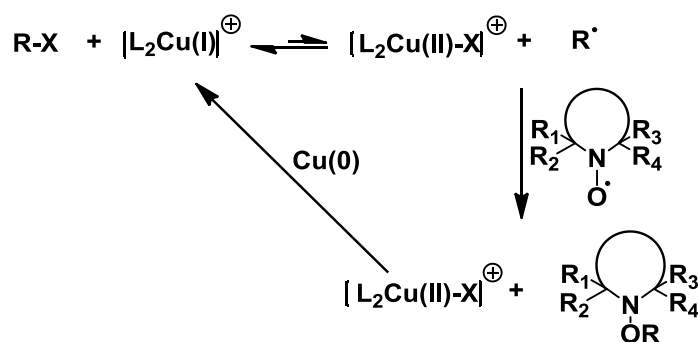
ропероксидов, азосоединений) (схема 105, (1)) и, следовательно, невозможностью математического описания процесса. Такой проблемы не возникает в случае, если вместо НР и инициатора использовать алкоксиамины, производные соответствующих НР (схема 105, (1a)). При использовании алкоксиаминов инициирующий алкильный радикал и НР образуются в равном соотношении, что позволяет легко исследовать и моделировать кинетику процесса.

Для упомянутых соединений измеряют константы диссоциации на НР и радикал растущей полимерной цепи ( $k_d$ ) и рекомбинации последних назад в алкоксиамин ( $k_c$ ). Варьируя условия проведения полимеризации и структуру алкоксиамина, подбирают соотношение  $k_d/k_c$  таким образом, чтобы реакция протекала в контролируемом режиме.



**Схема 106** Реакция переноса атома водорода по межмолекулярному (A) и внутримолекулярному (B) механизму

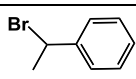
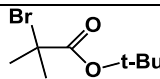
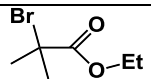
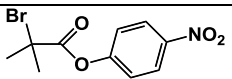
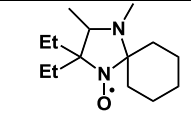
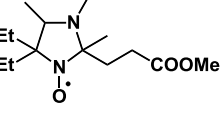
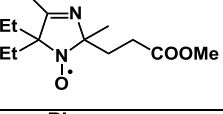
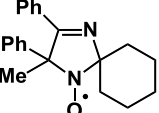
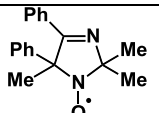
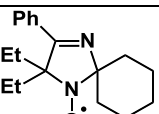
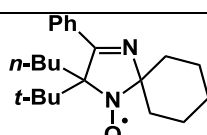
Известно несколько эффективных подходов к синтезу таких алкоксиаминов [167], причем в основном в качестве предшественника используется соответствующий НР. Простой и универсальный метод был предложен К. Матяшевским [61]. Суть метода заключается во взаимодействии органического галогенида с комплексом меди (I), в результате чего образуется комплекс меди (II) и органический радикал, который быстро рекомбинирует с нитроксильным радикалом, давая алкоксиамин. Регенерация Cu(I) осуществляется посредством добавления в реакцию порошка Cu(0) и подходящего стабилизирующего лиганда. Механизм реакции представлен на схеме 107.



**Схема 107** Синтез алкоксиаминов по методу Матяшевского. X – галоген, R – алкильный фрагмент, L – лиганд

Этот метод был выбран нами для синтеза набора алкоксиаминов. Используемые в синтезе НР (см. главы 2 и 3), галогенпроизводные ((1-бромэтил)бензол, *трет*-бутил- $\alpha$ -бромизобутират, этил- $\alpha$ -бромизобутират и 4-нитрофенил- $\alpha$ -бромизобутират) и полученные алкоксиамины представлены в таблице 5.

**Таблица 5** Синтез алкоксиаминов: нитроксильные радикалы, галогенпроизводные, полученные соединения

Галогенпроизводные НР		A	B	C	D
					
237b		237b-A	-	-	-
246		-	246-B	246-C	-
241		-	-	241-C	-
230a		-	230a-B	-	-
230b		-	230b-B	-	-
229a		229a-A	229a-B	-	-
234		-	234-B	234-C	234-D

Было отмечено, что скорость реакции, а также глубина конверсии и выход целевых алкоксиаминов существенным образом зависят от качества используемого медного порошка и герметичности реакционной системы. Для достижения наилучшего результата медный порошок получали непосредственно перед проведением синтеза, восстанавливая сульфат меди цинковой пылью в водном растворе [168].

Все полученные алкоксиамины представляют собой кристаллические, стеклообразные или жидкие бесцветные вещества, не имеющие характерных полос поглощения в УФ-спектрах. Вследствие затруднённой инверсии у атома азота в положении 1, те из соединений, в которых присутствует хотя бы один ассиметрический центр, являются неразделимой смесью конформеров/диастереомеров. Так алкоксиамины **241-С** и **229a-A** существуют в виде смесей 2-х диастереомеров в соотношениях 1 : 2 и 1 : 1.2 соответственно. На это указывает тот факт, что в их спектрах ЯМР имеются удвоенные наборы сигналов соответствующих интенсивностей (см. таблицы 1 и 2 в приложении 4). Переход от имидазолиновых НР к соответствующим имидазолидинам сопровождается появлением в молекуле нового ассиметрического центра (в положении 4 гетероцикла). По данным ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  (см. таблицы 3 и 4 в приложении 4) 1-этилфенильное производное **237b-A** существует в виде 4-х диастереомеров, а 2-метоксикарбонилэтил-замещенные алкоксиамины **246-B**, **246-C** – в виде 2-х, в соотношении ~1 : 6, т.е. одной из форм заметно больше.

Алкоксиамины **230b-B**, **230a-B**, **234-B**, **234-C** и **234-D**, напротив, существуют в виде только одного диастереомера - в их спектрах наблюдается всего один набор сигналов. По-видимому, это связано с большой стерической напряженностью в молекулах этих соединений, из-за чего инверсия в них при температуре записи спектра отсутствует.

Интересно отметить, что спектральные данные ЯМР, полученные для упомянутых алкоксиаминов, являются косвенным доказательством строения НР, из которых они были синтезированы, что немаловажно, учитывая неинформативность спектров ЯМР парамагнитных соединений. Действительно, форма и положение сигналов в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  имидазолиновых фрагментов алкоксиаминов, в целом, совпадает с аналогичными сигналами в соответствующих гидроксиаминах (**221**, **223**), *трет*-бутоксиаминах (**226**, **227**) и прочих подобных соединениях, спектральные характеристики которых подробно рассмотрены в главе 2. В отличие от имидазолинов, имидазолидины содержат метильную группу при эндоциклическом атоме азота и  $sp^3$ -гибридизованный атом углерода в 4-м положении цикла, что отражается в спектрах ПМР наличием синглетного сигнала протонов N-метильной группы при 1.9-2.4 м.д., а также связанных между собой дублета и квартета ( $J = 6.4-7$  Гц) протонов фрагмента  $\text{CH}_3\text{-C}^4\text{-H}$ . В спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$  группе N- $\text{CH}_3$  соответствует сигнал в районе 32-37 м.д., а сигналы группы 4- $\text{CH}_3$  и эндоциклических атомов углерода значительно сдвинуты в сильное поле по сравнению с имидазолиновыми. Так, при переходе из  $sp^2$ - в  $sp^3$ -гибридное состояние сигнал атома  $\text{C}^4$  в гетероцикле имидазолидиновых алкоксиаминов смещается более чем на 100 м.д. в сильное поле; остальные упомянутые сигналы сдвигаются на 5-20 м.д. Неравное соотношение позволяет отнести сигналы различных диастереомеров в спектрах.

Как было сказано выше, важной особенностью алкоксиаминов является их способность к обратимой термической диссоциации. Стабильность этих соединений определяется как природой "нитроксильного" фрагмента (имидазолидиновые производные гораздо менее устойчивы, чем имидазолиновые), так и структурой заместителя при атоме кислорода группы N-O (чем больше акцепторные свойства этого заместителя, тем менее стабилен алкоксиамин). Для некоторых алкоксиаминов, особенно производных пространственно затруднённых НР имидазолидинового ряда, гомолиз протекает с заметной скоростью уже при комнатной температуре, приводя к разложению алкоксиамина за счёт реакции образующихся алкильных радикалов с кислородом воздуха или за счёт Н-переноса и других побочных процессов.

Фактором, ограничивающим применение алкоксиаминов имидазолидинового ряда является их гидролитическая неустойчивость: они быстро разлагаются с разрушением гетероцикла при контакте с сорбентом во время хроматографии, а также при значениях pH меньших 3. Так, после колоночной хроматографии на силикагеле имидазолидинового производного **266** [159, 169] был выделен исключительно ациклический продукт **267** (схема 108), в спектрах ЯМР которого отсутствуют сигналы, относящиеся к Et-C<sup>2</sup>-Et фрагменту, в остальном спектры аналогичны записанным для исходного алкоксиамина **266**.

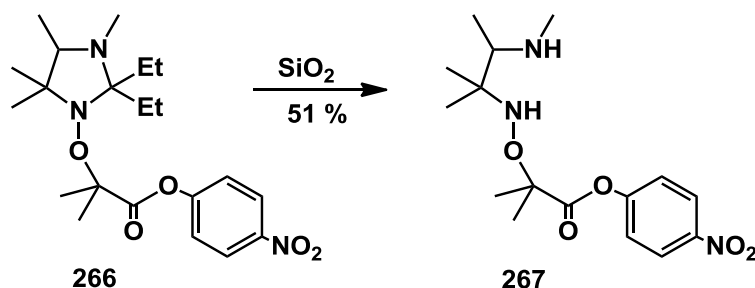


Схема 108

Недавно появившаяся концепция pH-переключаемых агентов для RAFT (reversible addition-fragmentation chain transfer) полимеризации [170] подразумевает использование одного и того же регулирующего агента для полимеризации двух и более мономеров различной природы путем варьирования уровня pH. Поскольку константы  $k_d$  и  $k_c$  прямой и обратной реакции рекомбинации НР и углерод-центрированного радикала в РКП существенным образом зависят от pH в системе, то указанная концепция может быть легко распространена на РКП в присутствии НР, в том числе и на полимеризацию в водных средах, которая в свою очередь, является одним из наиболее значимых современных направлений в производстве полимеров.

Для проведения соответствующих экспериментов нами были получены водорастворимые алкоксиамины **268**, **269**, и **270** с протонируемыми центрами, как в нитроксильной, так и в алкоксильной части, посредством щелочного гидролиза сложноэфирных групп в соединениях **246-B**, **246-C** и **241-C** (схема 109). Гидролиз проводили в водно-спиртовых растворах щелочи.

Было обнаружено, что *tert*-бутиловый эфир не гидролизуется в упомянутых условиях, и из алкоксиамина **246-B** нам удалось получить только продукт гидролиза метилового эфира в составе заместителя во 2-м положении гетероцикла - аминокислоту **268**. Однако алкоксиамин **246-C** в тех же условиях гидролизуется по обеим сложноэфирным группам с образованием динатриевой соли **269** (схема 109-I). Аналогичным образом происходит гидролиз сложноэфирных групп в имидазолиновом алкоксиамине **241-C** (схема 109-II).

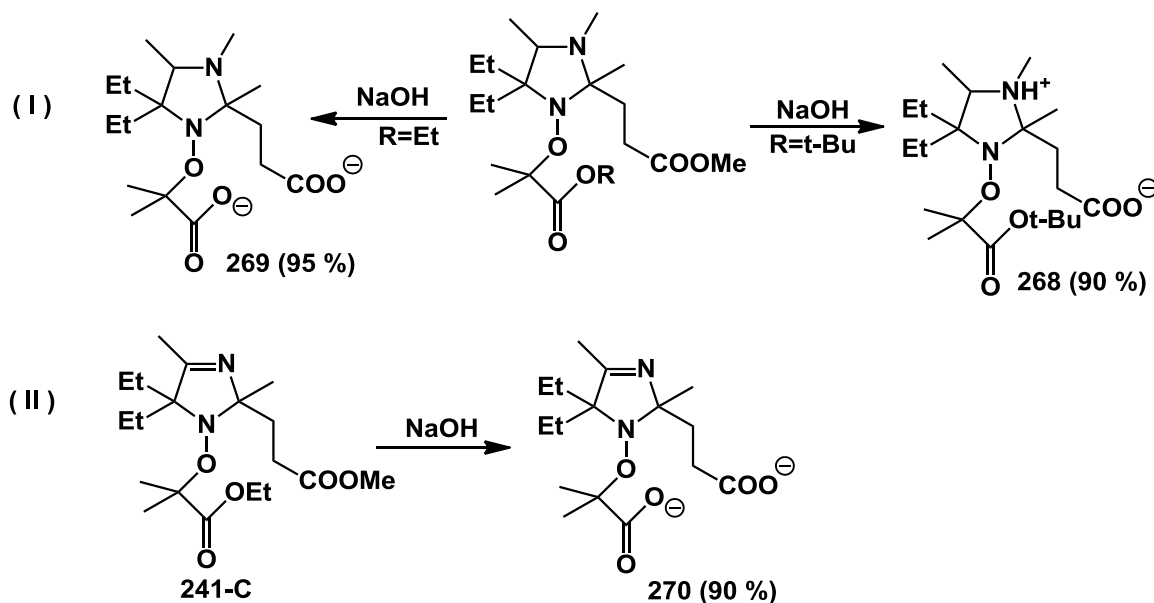


Схема 109

Все эксперименты по РКП, а также кинетические измерения и расчеты для полученных алкоксиаминов и соответствующих им НР выполнили М.В. Еделева и Д.П. Зубенко в МТЦ СО РАН и Е.В. Колякина в НИИ химии Нижегородского государственного университета. Расчеты кинетики полимеризации, а также предварительные эксперименты по РКП с участием имидазолиновых алкоксиаминов оказались весьма успешными [90, 169]. К примеру, соединение **237b-A** было успешно использовано для РКП стирола [159]. Для синтезированных соединений с обратимо протонируемыми фрагментами результаты предварительных расчетов и измерений [171, 172] также были признаны весьма многообещающими. Так, при переходе от монопротонированной к полностью депротонированной форме  $k_d$  гомолиза **269** возрастает более чем в 14 раз. Однако из-за гидролитической нестабильности при малых значениях pH имидазолиновые алкоксиамины **268** и **269** оказались непригодны для практического использования.

Имидазолиновые алкоксиамины **229a-A**, **229a-B**, **230a-B**, **230b-B**, **234-B**, **234-C**, **234-D** были задействованы в исследовании, основной задачей которого являлись разработка и усовершенствование методик РКП метилметакрилата и поиск новых контролирующих агентов для этой цели. На сегодняшний день, это один из наиболее актуальных разделов РКП, в котором был достигнут лишь весьма условный успех. Расчеты кинетики полимеризации метилметакри-

лата, проведенные для алкоксиаминов **229a-B**, **230a-B**, **230b-B**, удовлетворяют критериям РКП [140, 169], однако осуществить полимеризацию ММА в контролируемом режиме на практике не удалось из-за протекания побочных процессов переноса атомов водорода (Н-перенос), приводящих к необратимой гибели растущих цепей [159]. При этом имидазолиновые НР и их алкоксиамины показали отличные результаты в экспериментах по полимеризации стирола и других виниловых мономеров [146, 159] (действительно, для алкоксиаминов с алкильным фрагментом типа **A** (аналог стирола) Н-переноса не наблюдается). Изучение продуктов термического распада алкоксиаминов **229a-A**, **229a-B**, **230a-B**, **230b-B**, **234-B**, **234-C**, **234-D** позволило вывести зависимость склонности к Н-переносу от строения нитроксильного фрагмента алкоксиамина. Было показано, что высокая стерическая напряженность около фрагмента  $N-O^{\bullet}$ , создаваемая четырьмя объемными заместителями в положениях 2 и 5 цикла, уменьшает склонность алкоксиаминов к переносу атомов водорода. Действительно, для наиболее затрудненного в серии - алкоксиамина **234-B** Н-перенос не наблюдался вовсе, и полимеризация ММА с его участием происходила в контролируемом режиме до конверсии мономера 40% [159]. Было установлено, что в дальнейшем контролируемый режим нарушается протеканием побочной реакции термического разложения НР **234** с потерей *трет*-бутильного радикала (это свойство подробно обсуждается в главе 7). Таким образом, хотя нам не удалось синтезировать идеальный контролирующий агент для РКП ММА, полученные данные и выявленные закономерности позволили другим исследователям создать термостойкие пространственно затрудненные НР похожего строения, применение которых в полимеризации ММА оказалось гораздо более успешным [111].

## Глава 5 Синтез пространственно затрудненных нитроксильных радикалов ряда 3-имидазолина на базе 4*H*-имидазол-3-оксидов

Поскольку присоединение бутиллития к  $\alpha$ -*tert*-бутилнитрону ряда 2*H*-имидазол-1-оксида оказалось удачным методом синтеза пространственно затруднённых НР имидазолинового ряда, представлялось целесообразным применить данный подход для синтеза ПНР из других циклических нитронов. Аналогичное превращение в ряду 4*H*-имидазол-3-оксида по аналогии с литературными данными [157] позволило бы получить пространственно затруднённые рН-чувствительные зонды, которые могли бы найти применение в биофизических исследованиях или использованы для создания рН-контролируемых регуляторов радикальной полимеризации.

Для получения 4*H*-имидазол-3-оксида с *tert*-бутильным заместителем при атоме углерода нитронной группы гидроксиминокетон **115** конденсировали с триметилуксусным альдегидом и аммиаком (схема 110) по аналогии с литературной методикой конденсации **115** с пропионовым альдегидом [10].

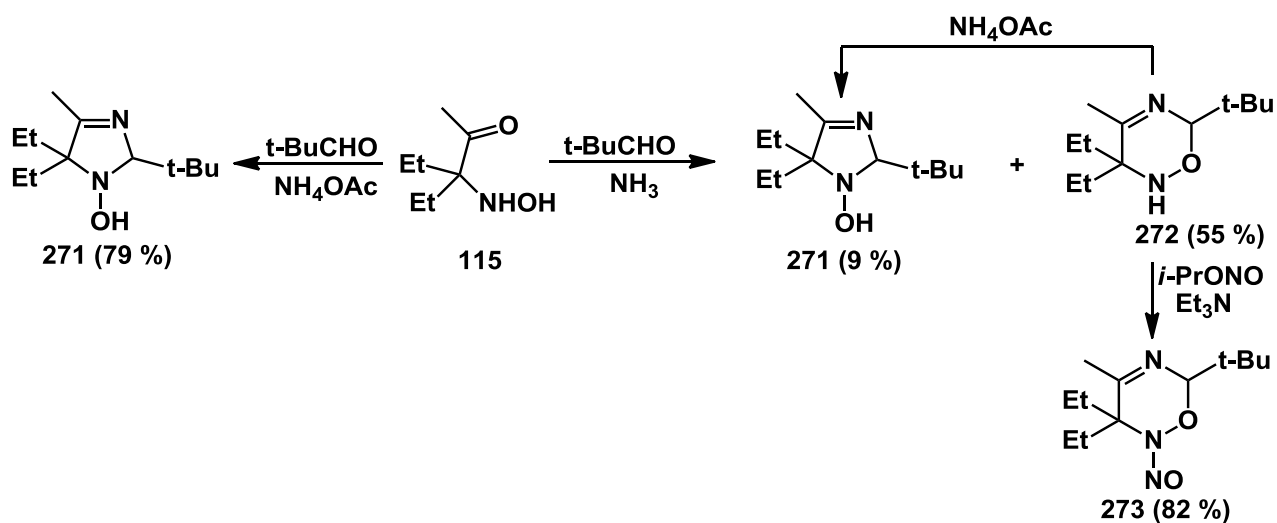
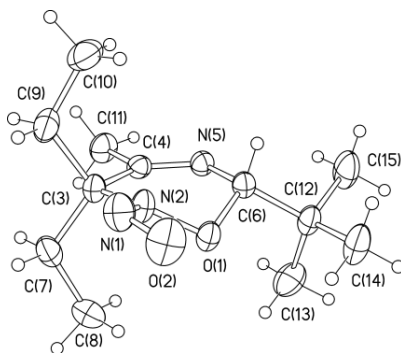


Схема 110

Однако ожидаемый N-гидроксиимидазолин **271** оказался лишь минорным продуктом, выход которого не превышал 10%. В качестве основного продукта было выделено соединение **272**, спектральные характеристики которого отличаются от характеристик имидазолина **271**, а данные элементного анализа соответствуют той же брутто-формуле. В качестве отличительных особенностей соединения **272** можно отметить заметный сильнополюсный сдвиг сигналов узлового атома углерода при геминальных этильных группах и атомов углерода метинового фрагмента и иминогруппы в спектре ЯМР <sup>13</sup>C, а также слабополюсный сдвиг одного из протонов АВ-систем метиленовых групп в спектре ЯМР <sup>1</sup>H. В отличие от имидазолина **271**, соединение **272** не окислялось под действием диоксидов свинца или марганца, но реагировало с изопропилнит-



ритом в присутствии триэтиламина. Рентгеноструктурный анализ кристаллов выделенного из реакционной массы соединения **273** (рисунок 13) показал, что оно является продуктом нитрозирования 6-*трет*-бутил-3,3-диэтил-4-метил-3,6-дигидро-2*H*-1,2,5-оксадиазина (**272**), изомерного имидазолину **271**. Образования оксадиазинового цикла реакции 1,2-гидроксиаминокетон с карбонильными соединениями и аммиаком никогда ранее не наблюдали.



**Рисунок 13** Строение соединения **273** по данным РСА

В присутствии ацетата аммония соединение **272** претерпевало рециклизацию с образованием имидазолина **271**. Проведение конденсации непосредственно с использованием ацетата аммония вместо водного раствора аммиака приводило к образованию соединения **271** с высоким выходом в качестве единственного продукта (см. схему 110). Очевидно, пространственные затруднения, создаваемые геминальными этильными заместителями соединения **115** и *трет*-бутильной группой пивалевого альдегида делают менее выгодным переходное состояние, необходимое для нуклеофильной атаки неподелённой пары атома азота гидросиламиногруппы по карбонильному атому углерода альдегида. В результате реализуется термодинамически менее выгодный процесс образования оксадиазина **272**. В присутствии же ацетата аммония, катализирующего как реакции конденсации [84], так и обратные реакции, конечным продуктом превращения становится имидазолин **271**.

Интересно, что при конденсации триметиуксусного альдегида с 3-гидроксиамино-3-метилбутаном-2 (**274**), менее затрудненным аналогом гидросиламинокетона **115**, как в присутствии аммиака, так и в присутствии ацетата аммония, образования оксадиазина не наблюдали. Тем не менее, выход ожидаемого имидазолина **275** в этой реакции не превышал 14%, а основным продуктом реакции являлся 2,2,3,5,5,6-гексаметил-2,5-дигидропиразин (**110a**) (схема 111). Любопытно, что выделенные из реакционной массы образцы соединения **110a** имели спектры ЯМР, идентичные со спектрами образца [85], но ИК-спектр имеющимся данным не соответствовал. Поэтому был проведён рентгеноструктурный анализ выделенных кристаллов, который показал, что выделенные образцы представляют собой кристаллогидрат соединения **110a** (рисунок 14).

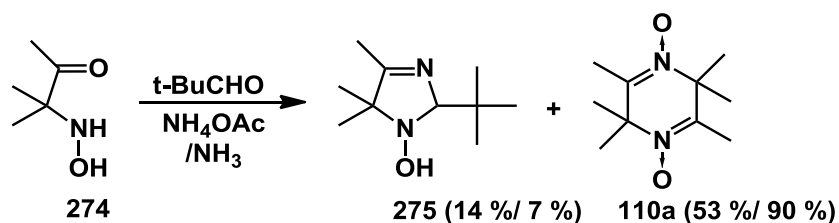
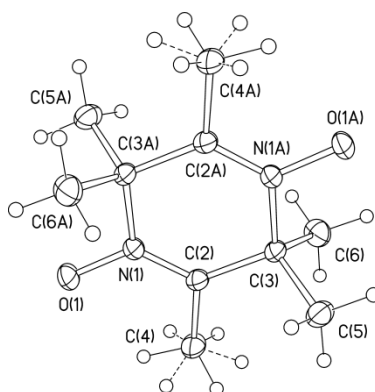


Схема 111

Образование соединения **110a** при конденсации гидроксиаминокетона **274** с карбонильными соединениями в присутствии ацетата аммония или аммиака наблюдали и раньше [85]. Это соединение является основным продуктом реакции, если скорость образования соответствующего 2,5-дигидроимидазола низка по стерическим или иным причинам.

Рисунок 14 Структура соединения **110a** по данным РСА

В реакциях конденсации гидроксиаминокетона **115**, напротив, никогда не наблюдали образования соответствующего дигидропирозина [10, 90]. Различие в реакционной способности гидроксиаминокетонов **115** и **274**, очевидно, обусловлено стерическими факторами.

Из соединения **271** по аналогии с разработанными ранее методиками [157] получали амидины **276** (схема 112). Имидазолин **271** окисляли избытком диоксида свинца в 4*H*-имидазол-3-оксид **277** – устойчивое кристаллическое соединение, спектральные характеристики которого близки к характеристикам полученных ранее производных этого ряда [10, 157]. Для получения оксима **278** пробовали применять разные методики, приведённые в работе [157], с целью подобрать вариант, обеспечивающий максимальный выход целевого продукта. Так, для нитрозирования имидазолина **271** наиболее подходящей была признана система изопропилнитрит – триэтиламин комнатной температуры, а для соединения **277** оптимальной оказалась система изопропилнитрит и изопропилат натрия в изопропиловом спирте, реакцию проводили при температуре  $\sim -10^\circ\text{C}$ . В обоих случаях выходы составили  $\sim 40\%$ . Все другие варианты оказались менее удачными.

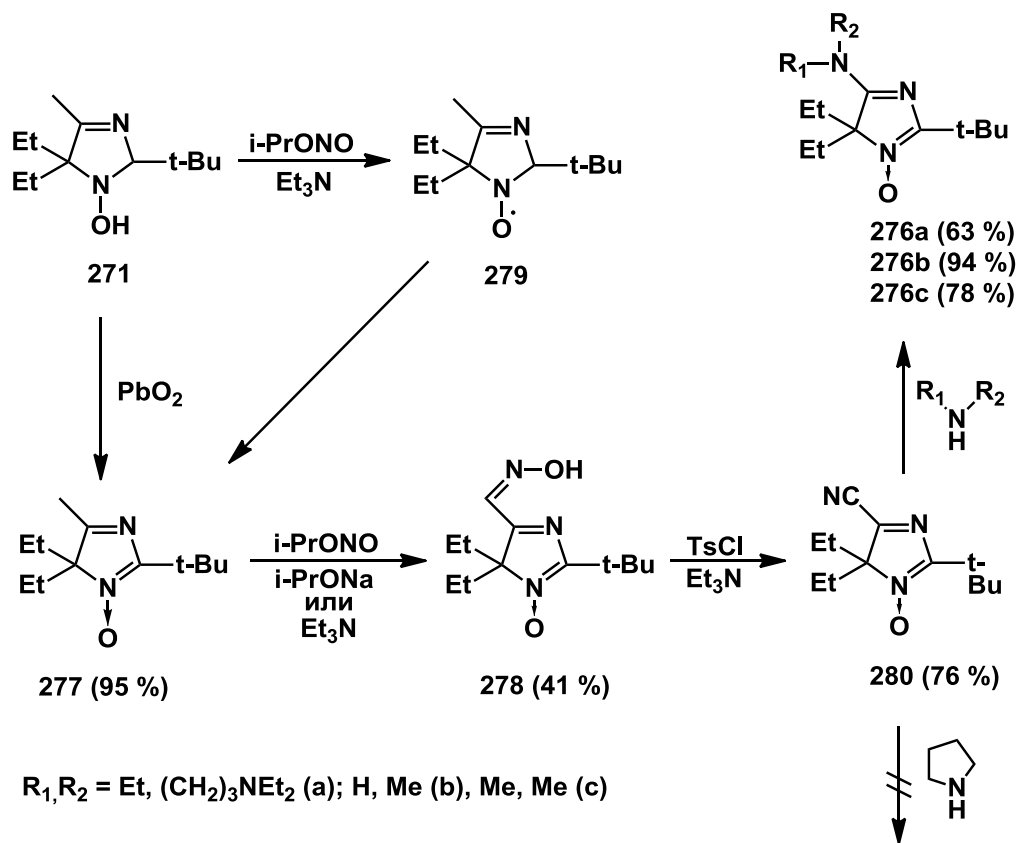
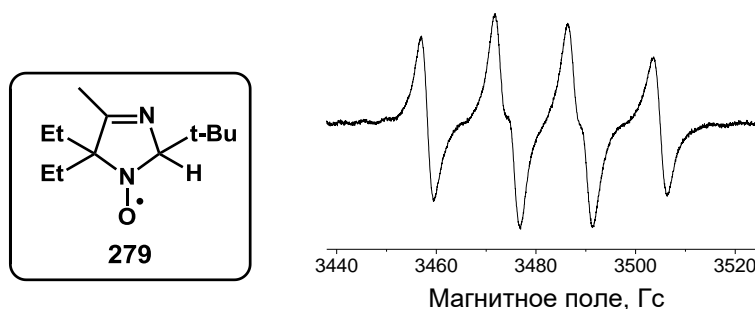


Схема 112

Интересно, что окисление имидазолина **271** в 4*H*-имидазол-3-оксид **277** изопропилнитритом в хлороформе в присутствии триэтиламина происходит гораздо медленнее, чем это описано для других 1-гидрокси-3-имидазолинов [10, 157, 173], и не сопровождается бурным выделением окиси азота. При этом в спектре ЭПР реакционной массы присутствует интенсивный сигнал, представляющий собой дублет триплетов с константами  $a_N = 14.5$  и  $a_H = 17.8$  Гс, очевидно, принадлежащий НР **279** (рисунок 15).

Рисунок 15 Спектр ЭПР НР **279**

Известно, что окисление гидроксиаминов в нитроны может проходить через промежуточное образование нитроксильного радикала с атомом водорода у соседнего атома углерода

[174]. Последующее диспропорционирование таких НР приводит к нитрону и исходному гидроксiamину. По-видимому, диспропорционирование пространственно затруднённого НР **279** идёт очень медленно. Похожее явление ранее наблюдалось при гетерогенном окислении 1-гидрокси-2,6-ди-*трет*-бутилпиперидина (**175**) [43] (см. с.63 главы 1). Время жизни первоначально образующегося в этой реакции 2,6-ди-*трет*-бутилпиперидин-1-оксила оценивается в несколько часов.

При добавлении триэтиламина и *n*-толуолсульфохлорида оксим **278** претерпевал перегруппировку Бекмана второго рода, с хорошим выходом давая нитрил **280**, который далее обрабатывали различными аминами (пирролидином, *N,N,N'*-триэтил-1,3-диаминопропаном, метиламином, диметиламином) для получения набора амидинов различного строения (схема 112). Скорость протекания этой реакции нуклеофильного замещения и даже ее результат сильно отличаются для аминов разной структуры. Например, в случае небольшого метиламина процесс замещения завершается всего за 10-20 мин в хлороформном растворе, тогда как реакция карбонитрила **280** с *N,N,N'*-триэтил-1,3-диаминопропаном идет 2-е суток без растворителя. Несколько неожиданным оказался тот факт, что нитрил **280** вообще не реагировал с пирролидином при обычных условиях (ср. реакция 2-этил-замещенного аналога **280** с пирролидином проходит за 12 ч с выходом 57% [10]). Только при длительном нагревании до температур ~ 80-100°C без растворителя происходит медленное разложение исходного 4*H*-имидазола с образованием сложной смеси продуктов. Столь высокая чувствительность реакции нуклеофильного замещения в карбонитриле **280** к природе используемого амина может быть связана со значительными стерическими препятствиями, создаваемыми этильными заместителями в 4-м положении и, особенно, *трет*-бутильной группой во 2-м положении 4*H*-имидазольного цикла. Очевидно, влияние пространственного фактора негативно сказывается и на протекании других стадий синтеза.

Для проверки этого предположения и с целью повысить выходы целевых амидинов, синтез соединения **276с** был осуществлен несколько иначе: сначала получали незамещенный по положению 2 амидин **281**, а затем по этому положению вводили *трет*-бутильный заместитель действием *трет*-бутилмагний хлорида (схема 113). В таком варианте стратегия синтеза целевых НР становится полностью аналогичной стратегии, применявшейся для получения НР **234** на базе соответствующего 2*H*-имидазол-1-оксида [159] (см. главу 2).

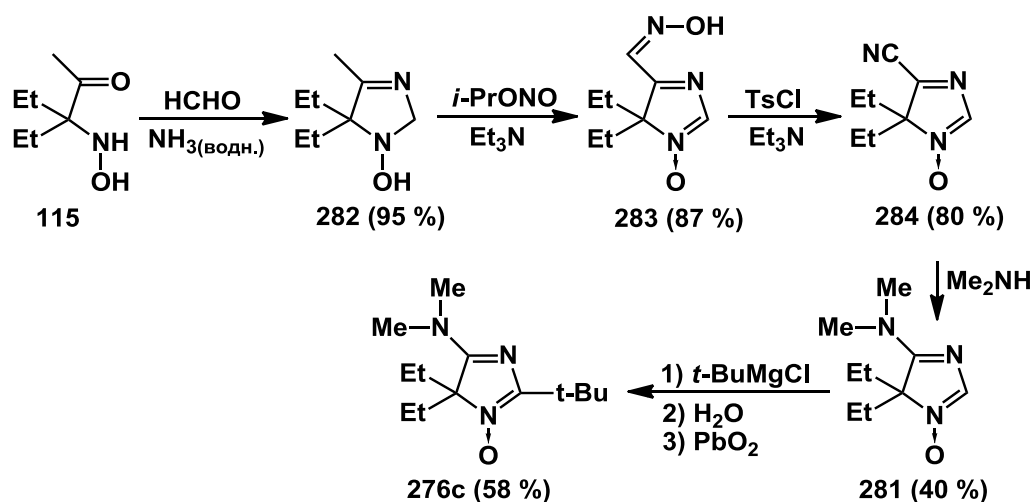


Схема 113

Выход нитрила **284**, исходя из гидроксиминокетона **115**, в этом случае составил 66%, тогда как аналогичный выход нитрила **280** не превышал 24%. Однако, отсутствие заместителя во 2-м положении осложнило последующую реакцию нуклеофильного замещения. Так, по литературным данным, выходы амидинов в реакциях 2-алкил(арил)-4,4-диэтил-замещенных карбонитрилов с аминами разного строения в большинстве случаев составляют ~ 60% [10, 128]. Но выход амидина **281** не превышал 40%, что, вероятно, обусловлено не только стерическими препятствиями, создаваемыми этильными группами, но и повышенной реакционной способностью альдонитронного фрагмента молекулы, о чем свидетельствовало накопление в смеси окрашенных побочных продуктов. Реакция амидина **281** с *трет*-бутилмагний хлоридом и последующее окисление соответствующего гидроксиминола происходят без осложнений, обеспечивая хороший выход соединения **276с**. Однако суммарные выходы амидина **276с** по схемам 112 и 113 составляют 19 и 15 % соответственно, исходя из гидроксиминокетона **115**, т. е. альтернативный способ синтеза не дает каких-либо преимуществ.

Полученные амидины **276а-с** обладают спектральными характеристиками, типичными для соединений этого класса [157]. Интересно отметить уширение сигналов при 43.84 и 30.51 м.д., относящихся к первому и второму  $\text{CH}_2$ -звеньям цепи заместителя при азоте амидинового фрагмента, в спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  соединения **276а**. Подобная форма сигналов свидетельствует о затрудненном вращении аминогруппы в данном соединении. Спектральные характеристики соединений **281-284** в основном совпадают с характеристиками соответствующих 2-замещенных производных. Сигналы альдонитронных протонов в спектрах ПМР для 4*H*-имидазол-3-оксидов **281**, **283**, **284** находятся в области 7.3-8.3 м.д. Интересно, что положение сигнала при ~ 141 м.д. альдонитронного атома углерода в спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$  этих соединений практически не меняется, хотя для кетонитронов **276**, **277**, **278**, **280** положение аналогичного сигнала, выходящего на 5-25 м.д. в более слабом поле, отличается для каждой структуры.

Получить желаемые нитроксильные радикалы из амидинов **276a,b** не удалось ни при обработке их этилмагний бромидом, ни под воздействием бутиллития (см. схему 114). В обоих случаях образовывалась сложная смесь неидентифицируемых продуктов. Неудача, очевидно, может быть связана со стерическими затруднениями и другими особенностями используемых амидинов. Так, взаимодействие амидина **276b** с бутиллитием осложнялось малой растворимостью исходного соединения и продукта его металлизации по MeNH-фрагменту в растворителях (толуол, бензол, гексан), инертных по отношению к литийорганическим агентам. По этой причине амидин вводили в реакцию в виде суспензии в толуоле, и нагревали полученную смесь до  $\sim 80^\circ\text{C}$  в течение 6 ч. Такие жесткие условия проведения процесса могли привести к разложению образующихся продуктов, но, в более мягких условиях реакция не шла вовсе. Спектр реакционной смеси, тем не менее, содержал триплетный сигнал, что, очевидно, подтверждает образование нитроксильного радикала желаемого строения, но лишь в следовых количествах.

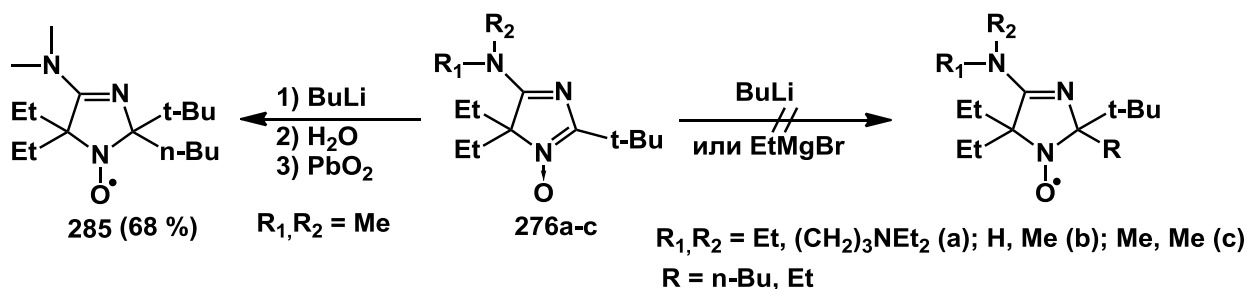


Схема 114

В отличие от 5-метиламино-замещенного производного **276b**, диметиламино-замещенный 4*H*-имидазол **276c** хорошо растворяется в бензоле, его реакция с бутиллитием проходила за  $\sim 15$  ч при комнатной температуре. Процесс протекал достаточно гладко, давая высокий выход (до  $\sim 70\%$ ) целевого ПНР (**285**) (схема 114).

Кислотно-основное и окислительно-восстановительное титрование, расчет величин  $pK$ ,  $\Delta a_N$  и  $k_{\text{red}}$  для ПНР **285** были выполнены Ю.И. Глазачевым в ИХКиГ СО РАН. Полученное соединение обладает pH-зависимым спектром ЭПР с высокой чувствительностью константы СТВ на атоме азота нитроксильной группы ( $\Delta a_N$  1.25 Гс) и константой кислотности в физиологическом интервале pH ( $pK$  6.49). Но устойчивость его к восстановлению аскорбатом оказалась неожиданно низкой ( $k_{\text{red}}[\text{Asc}^-] = 2.3 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ ), ср. для 2,2,5,5-тетраэтил-4-пирролидино-2,5-дигидро-1*H*-имидазол-1-оксила (**182a**)  $k_{\text{red}}[\text{Asc}^-] = 0.74 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$  [10]. Очевидно, в данном случае *tert*-бутильная группа в положении 2 искажает геометрию молекулы **285**, снижая ее стабильность. Таким образом, наличие объемных заместителей в ближайшем окружении нитроксильной группы способствует повышению устойчивости НР не всегда.

Тем не менее, изложенные выше результаты показывают, что стратегия введения неметаллирующего заместителя и использования литийорганического соединения для введения второго, может успешно применяться в синтезе имидазолиновых ПНР на базе 4*H*-имидазол-3-оксидов. Полученный в результате синтеза, НР **285** является рН-чувствительным аналогом 5-бутил-5-*трет*-бутил-2-спиро-циклогексан-4-фенил-2,5-дигидроимидазол-1-оксила **234** (см. главу 2), который показал интересные результаты в контролируемой полимеризации метилметакрилата (см. главу 4), однако, поскольку найдены более эффективные регуляторы этой полимеризации, исследования применимости НР **285** к полимеризационным процессам не проводилось.

## Глава 6 Синтез пространственно затрудненных нитроксильных радикалов ряда пирролидина

НР пирролидинового ряда занимают важнейшее место среди спиновых меток, используемых в биофизике. Одна из причин этого – низкий окислительный потенциал, благодаря чему НР этого ряда относятся к самым устойчивым к восстановлению в биологических системах [130, 175, 176]. Действительно, тетраэтил-замещенный пирролидин-1-оксил **70b**, упоминавшийся в главе 1 (с.34), восстанавливается аскорбатом в 60 раз медленнее своего тетраметильного аналога и занимает лидирующее положение по устойчивости к восстановлению среди известных на сегодняшний день спиновых зондов [47, 177]. Однако, как было показано в главе 1, синтез НР **70b** - многостадийная процедура с использованием дорогостоящих реагентов, суммарный выход в которой по самым оптимистичным оценкам не превышает 9%. Поэтому поиск альтернативных способов получения ПНР ряда пирролидина представлялся весьма актуальной задачей.

Один из классических методов получения пирролидин-N-оксидов с 2-4 метильными группами в положениях 2 и 5 цикла основывается на реакциях пирролин-N-оксидов с металлоорганическими соединениями [15, 130] (см. с.67 главы 1). Мы попытались получить ПНР пирролидинового ряда исходя из описанного в литературе нитрона **286** [178] (см. схему 115). Причем наиболее привлекательным было реализовать на данном примере отлично зарекомендовавшую себя стратегию введения к альдонитрону неметаллирующей группы и последующей обработки полученного кетонитрона литийорганическим соединением (см. главы 2 и 5).

С этой целью, прежде всего, была изучена возможность введения несклонной к металлизации *трет*-бутильной группы в положение 2 или 5 гетероцикла данного пирролина. Однако ни с метилнитроном **286**, ни с его производным - альдонитроном **287** - *трет*-бутилмагний хлорид не реагировал ожидаемым образом (схема 115). Так, многочасовое кипячение нитрона **287** с избытком *t*-BuMgCl не привело к каким-либо изменениям. Из реакционной массы был количественно выделен исходный нитрон, что, очевидно, связано с недоступностью нитронного атома углерода для очень объемного реактива Гриньяра. После обработки *трет*-бутилмагний хлоридом нитрона **286** и окисления реакционной массы кислородом воздуха в присутствии аммиака меди (аналогично описанному в [133]) было выделено единственное соединение, которое не являлось ожидаемым продуктом присоединения реактива Гриньяра по нитронной группе. В спектре ЯМР <sup>13</sup>C полученного вещества присутствуют сигналы двух нитронных групп (альдонитронной при 140.87 м.д. и кетонитронной при 143.57 м.д.). Кроме того, в спектрах ЯМР имеются сигналы пяти метильных и четырёх метиленовых групп. В спектрах ПМР сигналы протонов метиль-



ных групп представляю собой три синглета с интенсивностью 9Н, 3Н и 3Н, но в спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  имеется четыре сигнала атомов углерода метильных групп, что указывает на отсутствие в молекуле *трет*-бутильной группы. Сигналы протонов двух метиленовых групп – синглетные, а сигналы двух других образуют АВ-системы, что указывает на присутствие в молекуле двух пирролиновых остатков, в одном из которых имеется асимметрический центр. Кроме того, в спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$  имеются сигналы трёх узловых атомов углерода, один из которых в слабом поле (77.35 м.д.). На основании этих данных полученному соединению приписано строение 2-((3,3-диметил-1-оксидо-3,4-дигидро-2H-пиррол-5-ил)метил)-2,4,4-триметил-3,4-дигидро-2H-пиррол-1-оксида (288). Образование соединения 288, очевидно, обусловлено тем, что реакция металлизации метилнитрона протекает быстрее, чем присоединение *трет*-бутилмагний хлорида по атому углерода нитронной группы. В литературе имеются соответствующие аналогии [119]. Кроме того, димерные соединения были получены из аналогов пирролина 286 под действием амида натрия в жидком аммиаке [179].

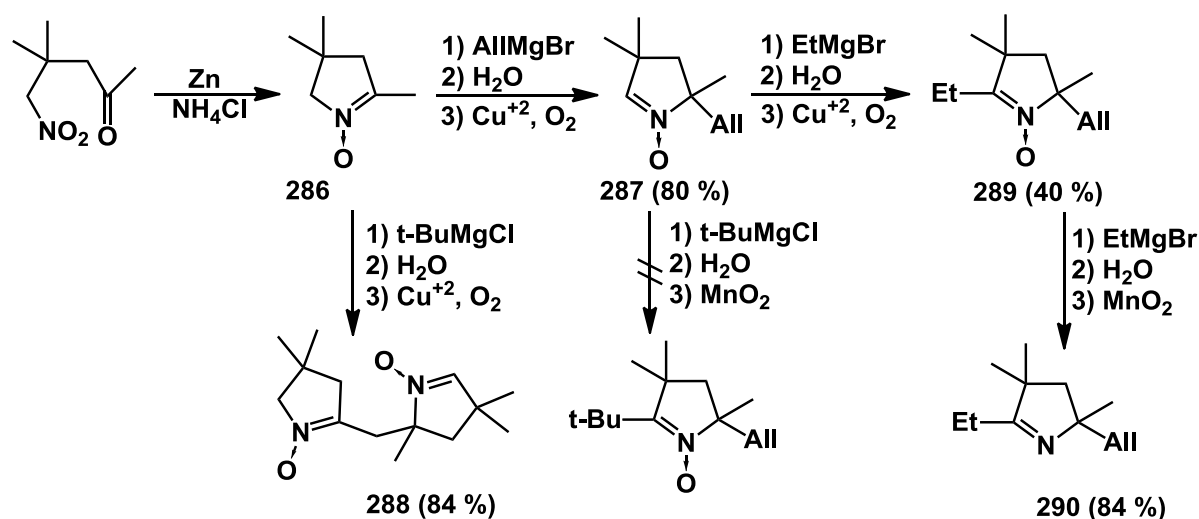


Схема 115

В отличие от *трет*-бутилмагний хлорида, аллилмагний бромид присоединялся по нитронной группе соединения 286 в полном соответствии с литературными данными [180], давая после окисления альдонитрон 287 с хорошим выходом. Последующая обработка нитрона 287 этилмагний бромидом позволила получить ожидаемый кетонитрон 289 с выходом 40%. Однако получить целевой нитроксильный радикал при взаимодействии 289 с новой порцией этилмагний бромидом не удалось: нитрон в этих условиях претерпевал практически количественное дезоксигенирование с образованием циклического имида 290 (схема 115).

Полученные данные демонстрируют нетривиальность поставленной задачи. Известно, что реакция рециклизации енаминокетонов ряда имидазолидина по методу В.А. Резникова [181] менее требовательна к объему заместителей. Этот метод позволил бы нам получить пирролин-N-

оксиды, уже содержащие 3 объемных заместителя в ближайшем окружении нитроксильной группы. Такие нитроны, в свою очередь, могут быть превращены в НР через реакции с металлоорганическими соединениями. [182]

Соответствующие енаминокетоны получали, обрабатывая **1-гидрокси-2,2,4-триметил-5,5-диэтил-2,5-дигидроимидазол (239)** (см. главу 3) диизопропиламидом лития и конденсируя образующийся дианион со сложными эфирами (схема 116). Как правило, конденсация 1-гидрокси-3-имидазолинов со сложными эфирами приводит к образованию енаминокетонов – производных имидазолидин-1-оксида [181]. Действительно, имидазолин **239** взаимодействовал с этиловым эфиром триметилуксусной кислоты, давая после обработки реакционной смеси НР **291** – оранжевое кристаллическое вещество, в ИК-спектре которого имеются характерные полосы колебаний кратных связей енаминокетонного фрагмента при 1635 (C=O) и 1561  $\text{cm}^{-1}$  (C=C). Восстановлением этого НР водородом на палладиевом катализаторе было получено соединение **292**. В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  этого соединения сигналы протонов метиленовых фрагментов этильных групп представляют собой расщеплённую АВ-систему, как и в спектре исходного соединения **239**. Кроме того, наблюдается сигнал метинового протона при 5.01 м.д. и уширенный сигнал протона NH группы при 5.35 м.д., а в спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  – сигнал атома карбонильной группы при 205 м.д., т.о., соединение существует в енаминокетонной форме (ср. [181]).

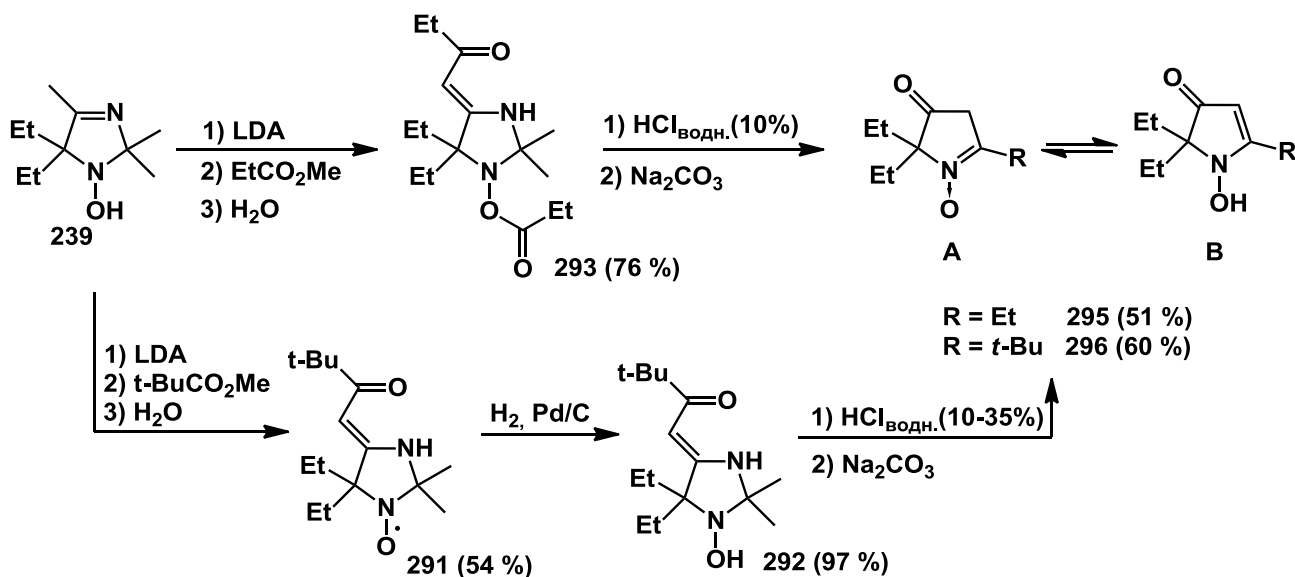
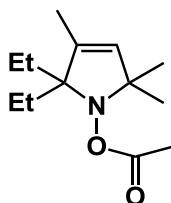


Схема 116

С избытком метилового эфира пропионовой кислоты в тех же условиях имидазолин **239** реагировал по-другому. После обработки реакционной массы было выделено бесцветное кристаллическое соединение **293**, спектральные характеристики которого отличались от ожидаемых. Так, в ИК-спектре полученного вещества помимо интенсивных полос при 1661 и 1552  $\text{cm}^{-1}$ , характерных для енаминокетонов [181], наблюдается интенсивная полоса при 1771  $\text{cm}^{-1}$ , характер-

ная для 1-ацетокси-3-имидазолинов [183]. В его спектрах ЯМР присутствуют сигналы, соответствующие четырем неэквивалентным этильным группам. Кроме того, в спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  наблюдаются сигналы двух карбонильных атомов углерода: один (при 199.60 м.д.) в области, характерной для енаминокетонов, и другой (при 172.74 м.д.) в области, типичной для сложных эфиров.

Интересно что, сигналы заместителей в положениях 2 и 5 гетероцикла в спектрах ЯМР, записанных при 300 К, неэквивалентны и уширены. Такое уширение можно объяснить затруднённой инверсией у атома азота в положении 1 гетероцикла, вызванной введением объёмного заместителя к атому кислорода гидроксиамино-группы. Для подтверждения этого предположения действием уксусного ангидрида на имидазолин **239** было получено модельное соединение **294** (рисунок 16). В спектрах ПМР **294** действительно наблюдается зависимость формы сигналов заместителей в положениях 2 и 5 от температуры. Так, в спектре, записанном при 293 К, метильным группам во 2-м положении соответствуют 2 уширенных синглетных сигнала с химсдвигами 1.27 и 1.36 м.д. Но уже при 301 К в спектре присутствует всего один уширенный сигнал при 1.33 м.д. При 310 К этот сигнал заметно сужается. Уширение соответствующих сигналов наблюдается и в спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$ . Таким образом, инверсия у атома азота в 1-м положении соединений **293** и **294** действительно затруднена. На основании этих данных, а также данных элементного анализа для соединения **293** была предложена структура **1-(2,2-диметил-1-пропионилокси-5,5-диэтилимидазолидин-4-илиден)бутанона-2**.



**Рисунок 16** Соединение **294**

Обработка соединений **292** и **293** 10-35% соляной кислотой приводила к гидролизу их гетероцикла, и после нейтрализации (подщелачивания) реакционных масс до pH ~ 7 происходила рециклизация с образованием соответствующих пирролинонов **295** и **296** (схема 116). Примечательно, что рециклизация соединения **293** не требовала проведения каких-либо предварительных превращений, поскольку в сильноокислой реакционной среде сложноэфирная группа в положении 1 имидазолидинового цикла гидролизовалась с образованием 1-гидрокси-производного, аналогичного **292**. В полном соответствии с литературными данными [181], в хлороформных растворах соединения **295** и **296** существуют в виде смесей кетонитронной и енгидроксиаминокетонной таутомерных форм (**A** и **B**), соотношение которых по данным ЯМР составляет 7 : 3 и 4 : 7 соответственно (схема 116). Спектры ИК, УФ и ЯМР таутомерных смесей близки к приведённым для подобных соединений в работе [181].

Следует отметить, что кислотный гидролиз енаминокетона **293** проходил за сутки, тогда как для гидролиза производного **292** было необходимо около 7 дней. При выдерживании соединения **292** в кислой среде менее 3 суток, реакция, очевидно, проходила не полностью. Нейтрализация таких растворов приводила к образованию смеси двух соединений, содержащей помимо ожидаемого пирролинона **296** соединение **297**, выход которого достигает 15% (схема 117).

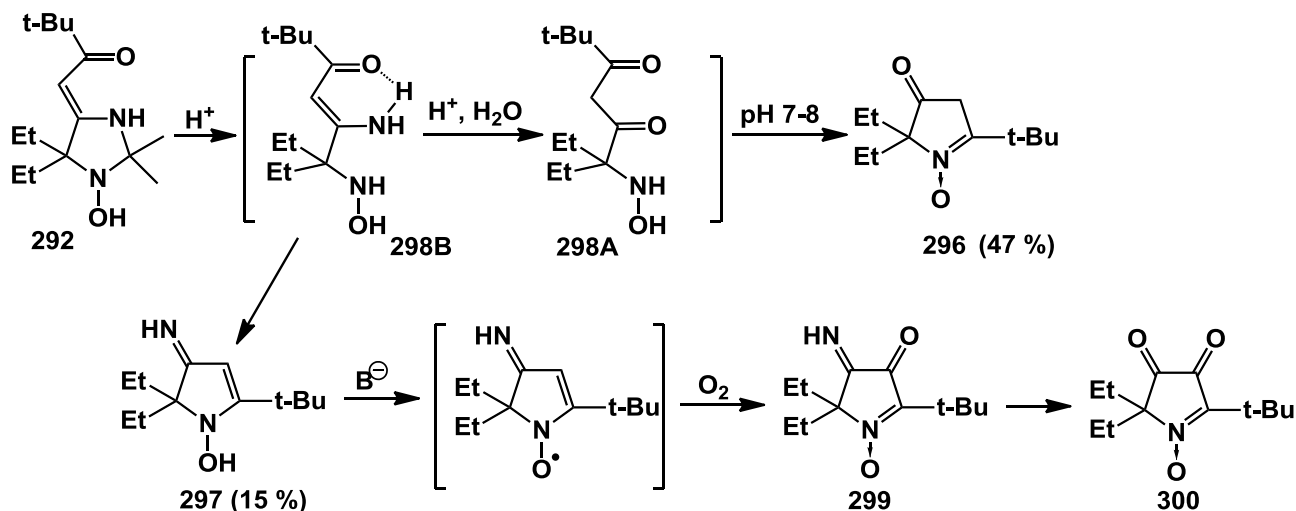


Схема 117

Соединение **297** представляет собой желтое кристаллическое вещество, вероятно, существующее в иминоенгидроксиаминной таутомерной форме, что подтверждается наличием в ИК спектре полос при  $3320\text{ см}^{-1}$  и  $3150\text{ см}^{-1}$ , соответствующих колебаниям водородосвязанных N-H и O-H-групп, а также полос при  $1661$  и  $1588\text{ см}^{-1}$ , характерных для колебаний C=NH и C=C связей соответственно. Спектр ПМР этого соединения помимо сигналов этильных и *tert*-бутильной групп содержит уширенный синглет интенсивностью 2H при 4.63 м.д., а также узкий синглетный сигнал при 5.06 м.д.. В спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  помимо сигналов алкильных групп имеется сигнал узлового атома углерода при 77.00 м.д., и интенсивный сигнал атома углерода при 91.70 м.д., соответствующий фрагменту =CH- по аналогии со спектральными данными 4-гидрокси-2H-пиррольной таутомерной формы соединения **296**, и ещё два сигнала при 153.59 и 159.09 м.д., один из которых, очевидно, относится к нитронному атому углерода; сигналы в более слабом поле, которые можно было бы отнести к карбонильной или енольной группам, отсутствуют. На основании этих данных и данных элементного анализа соединению **297** приписано строение 3-амино-5-*tert*-бутил-2,2-диэтил-2H-пиррол-1-оксида. Очевидно, образование соединения **297** является следствием присутствия в растворе как  $\beta$ -дикетонного (**298A**), так и енаминокетонного (**298B**) ациклических интермедиатов (схема 117). Образование подобных соединений было отмечено ранее, при рециклизации имидазолидиновых енаминокетонов с акцепторной группой при экзо-метиленовом атоме углерода [184]. Такие енаминокетоны удается

гидролизовать только при кипячении в смеси концентрированной соляной кислоты с метанолом, причем соответствующий пирролин-*N*-оксид оказывается минорным продуктом рециклизации.

Соединение **297** быстро разлагается при комнатной температуре и, особенно, в растворах с образованием 2-х новых продуктов (**299** и **300**). Так, спектр ПМР, записанный для свежеприготовленного раствора **297** в дейтерохлороформе, содержал только сигналы исходного соединения, но за время, необходимое для записи спектра ЯМР  $^{13}\text{C}$ , в растворе уже успевало накопиться еще одно соединение - **300**. Соединения **299** и **300** обладают практически одинаковыми спектрами ПМР, в которых присутствуют только сигналы, соответствующие протонам 2-х этильных и *трет*-бутильной групп. Спектры ЯМР  $^{13}\text{C}$  обоих продуктов подтверждают отсутствие протонов при атомах углерода в 3-м и 4-м положениях гетероцикла. В спектрах соединений **299** и **300** имеются близкие по положению сигналы: сигнал при 81.7, очевидно, соответствующий узловому атому углерода, сигналы при 159.63 и 153.93 м.д. соответственно, которые могут принадлежать нитронным атомам углерода, и сигнал при ~ 178 м.д., который может соответствовать карбонильному фрагменту, сопряженному с нитронной группой [183]. Помимо этого в спектре соединения **300** имеется сигнал атома углерода карбонильной группы при 197.35 м.д., а в спектре соединения **299** - сигнал при 171.42, по-видимому, соответствующий фрагменту  $\text{C}=\text{N}$ . В ИК спектре соединения **299** (в КВг) присутствуют полосы колебаний при 3369 и 3207  $\text{cm}^{-1}$ , указывающие на наличие водородных связей, а также полосы при 1771, 1703, 1678, 1624  $\text{cm}^{-1}$ , что характерно для соединений с несколькими кратными связями, включая  $\text{C}=\text{O}$ . В спектре **300** не наблюдается полос выше 3000  $\text{cm}^{-1}$  и присутствуют уширенные полосы при 1769 и 1696 м.д., что характерно для 1-пирролин-3,4-дион-*N*-оксидов [185]. Соединение **299** неустойчиво и постепенно превращается в соединение **300**. Для последнего получены данные элементного анализа, с хорошей точностью соответствующие брутто-формуле  $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{NO}_3$ . На основании этих данных, а также данных хромато-масс спектров для соединений **299** и **300** приписаны структуры **2-трет-бутил-5,5-диэтил-4-имино-4,5-дигидропиррол-3-он-1-оксида (299)** и **2-трет-бутил-5,5-диэтил-2*H*-пиррол-3,4-дион-1-оксида (300)** (схема 117).

Образование подобных **300**  $\alpha,\beta$ -дикетонов ранее было отмечено при окислении соответствующих 3-хлор-замещенных пирролин-*N*-оксидов в водном метаноле в присутствии основания через промежуточное образование неустойчивого винилнитроксильного радикала [185]. Винилнитроксильные радикалы являются исключительно высокореакционноспособными и обычно сразу же вступают в реакции рекомбинации с образованием димеров типа  $\text{C}-\text{C}$  или  $\text{C}-\text{O}$  [184]. Однако благодаря высокой стерической затрудненности 2*H*-пиррола **297** реакция образования димера существенно замедляется, и присоединение к винилнитроксильному радикалу ки-

слорода происходит быстрее. Гидролизуясь, иминокетон **299** быстро превращается дикарбонильное соединение **300**. Вероятно, поэтому соединения типа **299** никогда ранее не выделялись, и иминокетон подобного строения описан впервые.

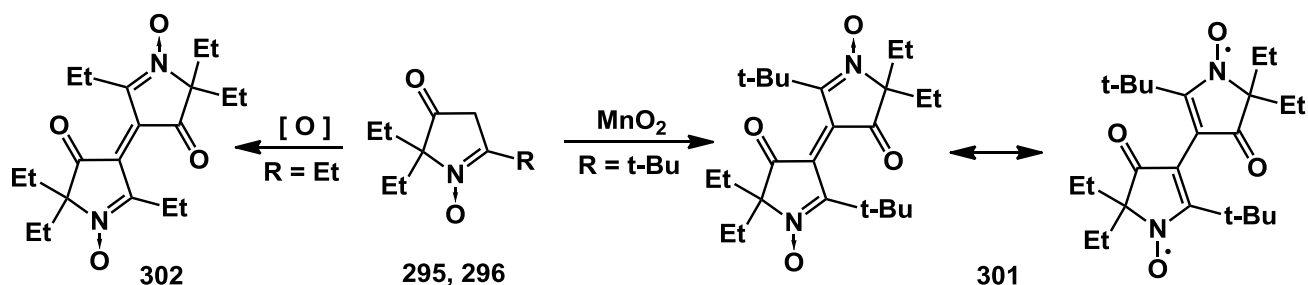


Схема 118

Как и другие известные пирролинон-N-оксиды [186], соединения **295** и **296** в растворах с заметной скоростью окисляются кислородом воздуха в димеры этиленового типа **301** и **302** (схема 118), что приводит к появлению интенсивной окраски (розовой и фиолетовой соответственно). Под действием диоксидов марганца или свинца пирролинон-N-оксиды превращаются в димеры количественно (ср. [186]). Так, димер **301** был получен с высоким выходом при окислении пирролинон-1-оксида **296** диоксидом марганца (схема 118). Его спектральные данные аналогичны данным синтезированного ранее тетраметил-замещенного аналога **303** [186] (рисунок 17).

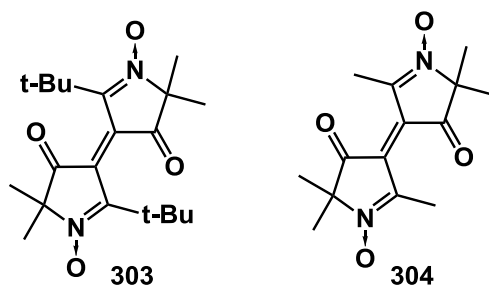
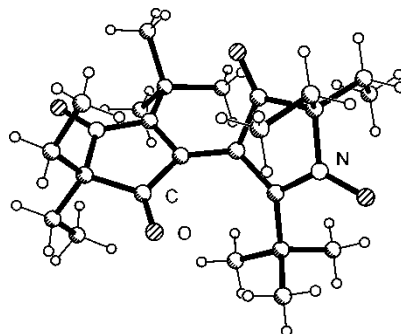


Рисунок 17 Известные димерные соединения [186]

Интересно, что многие сигналы в спектрах ЯМР  $^1H$  и особенно  $^{13}C$  димера **301** сильно уширены и малоинтенсивны. Уширение сигналов ЯМР для большинства аналогичных димеров отмечалось в работе [186]. В случае димера **303** это явление объясняли наличием синглет-триплетных переходов, приводящих к появлению в растворе бирадикалов (схема 118). Это предположение подтверждалось наличием у **303** слабого квинтетного спектра ЭПР, показывающего наличие в растворе бирадикальных частиц. Димер **301** обладает аналогичными свойствами, что было подтверждено результатами рентгеноструктурного анализа его кристаллов (рисунок 18): угол между плоскостями пирролиновых фрагментов димера составляет  $60^\circ$ , что

указывает на большой вклад бирадикальной таутомерной формы. Растворы димера **302**, напротив, не имеют сигнала ЭПР, аналогично описанному в работе [186] гексаметил-замещенному димеру **304** (рисунок 17), что позволяет предположить для **302** аналогичную плоскую структуру без вклада бирадикальной формы. Строение похожего димерного соединения, содержащего н-бутильные группы при нитронных атомах углерода, подробно обсуждается в главе 7.



**Рисунок 18** Строение молекул соединения **301**. Гетероциклы молекулы плоские в пределах  $\pm 0.032 \text{ \AA}$ , угол между плоскостями гетероциклов равен  $60.0(2)^\circ$

Как известно, при обработке **2,4-дигидро-пирролон-3-1-оксидов** реактивами Гриньяра первоначально образуются соли енолов, причём енолизации подвергается кето-группа. Второй эквивалент реактива Гриньяра присоединяется по нитронной группе (схема 119-I) [40, 187]. Прибавление пирролинов **295** и **296** к растворам металлоганических соединений действительно приводило к образованию осадка (очевидно, солей енолов), который затем медленно реагировал с избытком металлоганического соединения. Наиболее тяжело нитроны **295** и **296** реагировали с этилмагний бромидом (схема 119-II). Так, исчезновение исходного пирролин-N-оксида **295** из реакционной массы наблюдалось (по данным ТСХ) только после 15 часов кипячения в ТГФ. После разложения реакционной массы и ее окисления диоксидом марганца было выделено лишь следовое количество ( $\sim 2\%$ ) тетраэтилзамещенного НР **305**. В случае более пространственно затрудненного пирролин N-оксида **296** присоединения этилмагний бромида по нитронной группе не происходило вовсе. После многочасового кипячения в ТГФ из реакционной массы с количественным выходом было выделено исходное соединение. Причина затруднений, очевидно, заключается в слишком низкой скорости присоединения этилмагний бромида к нитронам **295** и **296**, что, в свою очередь, скорее всего обусловлено пространственной затруднённостью нитронной группы и малой растворимостью солей соответствующих енолов в реакционной среде.

Реакция пирролинона **295** с аллилмагниий хлоридом протекала более успешно. При проведении процесса в тех же условиях, что и взаимодействие **295** с EtMgBr, соответствующий нитроксильных радикал **306** был получен с выходом 41 %.

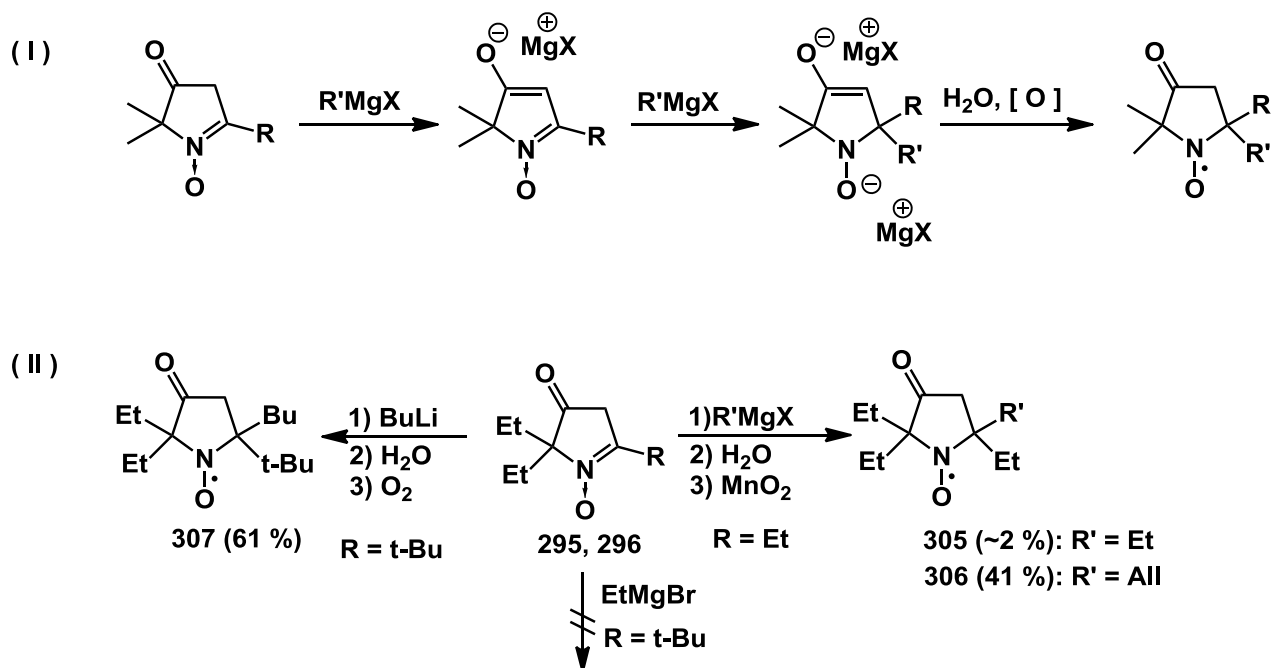


Схема 119

Как было показано в главах 2 и 5, реакции  $\alpha$ -*tert*-бутилнитронов рядов 2*H*- или 4*H*-имидазола с бутиллитием протекают быстро и без осложнений, приводя к образованию соответствующих ПНР с хорошими и отличными выходами. При обработке пирролинон-1-оксида **296** бутиллитием в бензольно-толуольном растворе с хорошим выходом был получен единственный продукт – ПНР **307**, причем реакция завершалась за 1.5 ч при температуре 60°C.

Таким образом, стратегия введения неметаллирующегося заместителя и использования литийорганического соединения для введения второго находит успешное применение не только при получении ПНР, исходя из 2*H*- и 4*H*-имидазол-*N*-оксидов, но и в синтезе ПНР пирролидинового ряда.

Однако, полученный по этому методу **5-tert-бутил-5-бутил-2,2-диэтилпирролидинон-3-1-оксил 307** – потенциальный спиновый зонд для биофизических и медицинских исследований - не обладает достаточной растворимостью для работы в физиологических средах. Кроме того, наличие карбонильной группы в положении 3 гетероцикла может существенно повысить окислительный потенциал этого радикала. Для повышения растворимости и устойчивости к восстановлению соединение **307** попытались модифицировать по кетонному фрагменту (схема 120). Неожиданным оказался тот факт, что пирролидинон **307** не вступал во многие типичные для карбонильных-соединений реакции. Вероятно, причина подобной инертности может заключаться в пониженной пространственной доступности группы C=O в этом соединении. Единственная реакция с участием карбонильной группы, которую удалось



провести - восстановление боргидридом натрия. При этом с количественным выходом был выделен **2-бутил-2-*трет*-бутил-3-гидрокси-5,5-диэтилпирролидин-1-оксил (308)**. По данным ВЭЖХ и рентгеноструктурного анализа кристаллов соединения **308** (рисунок 19), полученный продукт практически полностью представлял собой единственную пару энантимеров (3*S*(R),5*S*(R)) (ср. восстановление четвертичной имидазолиниевой соли **243**, рассматриваемое в главе 3), что, очевидно, объясняется кинетическим контролем процесса, при котором молекулы боргирида подходили к гетероциклу молекулы преимущественно со стороны менее объемного бутильного заместителя.

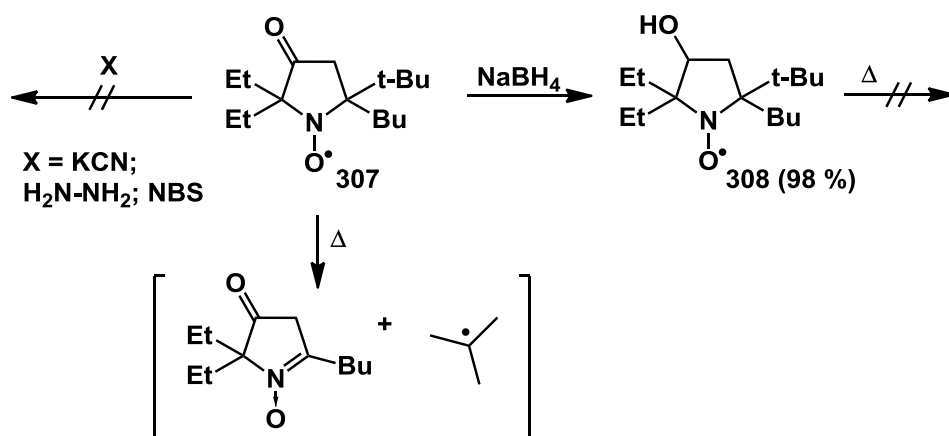


Схема 120

Также была отмечена необычная термическая нестабильность НР **307** - при нагревании до 60-80°C соединение разлагалось с отрывом *трет*-бутильного радикала. Это превращение подробно обсуждается в главе 7. Интересно, что гидрокси-производное **308** в аналогичных условиях оставалось неизменным.

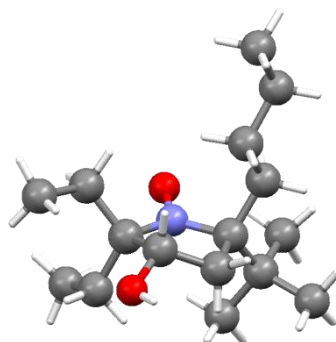


Рисунок 19 Структура молекул соединения **308** по данным РСА

Образцы полученного таким образом радикала **308** были переданы для изучения его устойчивости к восстановлению в биологических средах и модельных системах в ИХКиГ СО РАН, МТЦ СО РАН и Государственный Университет Огайо (Коламбус, США). Материалы,

иллюстрирующие результаты проведенных исследований, представлены в приложении 5. Кинетические параметры восстановления НР **308** аскорбатом измерены Д.А. Комаровым в ИХКиГ СО РАН (см. рис. 2 и 3 в приложении 5). Примерное значение константы скорости восстановления этого радикала аскорбатом -  $0.005 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$  (т.е. почти в 40 раз меньше, чем для его тетраметильного аналога ( $k_{\text{red}} = 0.19 \pm 0.01 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ )) сравнимо с величиной, измеренной для пирролидинового ПНР **70b** (см. с. 34 главы 1) ( $k_{\text{red}} = 0.001 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ ), известного своей уникальной устойчивостью к восстановлению [47]. Для изучения термодинамики восстановления НР **308** С.В. Семеновым в МТЦ СО РАН было исследовано равновесие обратимой реакции его с изотопно-меченым гидроксиламином по аналогии с литературной методикой [188]. Константа равновесия реакции между НР **308** и изотопно-меченым ( $^{15}\text{N}$ ) **1-гидрокси-3-карбокситетраметилпирролидином** ( $\text{CPH-}^{15}\text{N}$ ) составляет  $0.02 \pm 0.01$ , и имеет наименьшую среди исследованных радикалов величину (см. рис.4 в приложении 5). Это также подтверждает высокую устойчивость НР **308** к восстановлению. Кроме того, этот факт свидетельствует о том, что замена метильных заместителей на более объемные приводит к ослаблению окислительных свойств НР. А.А. Бобко в Государственном Университете Огайо (США) оценена устойчивость НР **308** в гомогенатах тканей и изолированных органах животных. Предварительные исследования показали, что в изолированном (лангендорфовском) сердце в условиях ишемии и в гомогенатах ткани сердца крысы интенсивность сигнала ЭПР НР **308** понижается очень медленно (см. рис. 5 и 6 в приложении 5), что позволяет проводить измерения длительное время. На основании полученных данных можно сделать вывод, что НР **308** обладает исключительно высокой устойчивостью к восстановлению, что делает привлекательной идею использования его в качестве спинового зонда и получения спиновых меток на его основе.

Обработкой НР **308** известными ацилирующими агентами: 2-хлорэтилизотиоцианатом и 2-хлорацетилхлоридом в присутствии триэтиламина нам удалось получить спиновые метки **309** и **310**. Для получения спиновой метки **311** раствор НР **308** в ДМСО обрабатывали 1,4-дибромбутаном в присутствии гидрида натрия. Еще одну метку **312** получали взаимодействием НР **308** с карбонилдиимидазолом (схема 121). В ИК спектрах выделенных соединений **309**, **310** и **312** присутствуют широкие полосы колебаний сложноэфирных  $\text{C}=\text{O}$  фрагментов, при  $1727 \text{ cm}^{-1}$  для НР **309**,  $1763 \text{ cm}^{-1}$  – для **312**, и при  $1765, 1741 \text{ cm}^{-1}$  – для **310**. В последнем случае наблюдается расщепление карбонильной полосы, характерное для моно- $\alpha$ -галоген-замещенных сложных эфиров [189]. Спектр соединения **311** содержит характерный интенсивный сигнал колебаний простого эфира при  $1113 \text{ cm}^{-1}$ . Экспериментальные данные элементного анализа НР **309-312** соответствуют расчетным.

Необходимым условием для эффективного использования спиновой метки является ее способность легко связываться с определенными функциональными группами в молекулах, к примеру образовывать пептидную связь с аминогруппами биомакромолекул. Поэтому мы протестировали одно из полученных соединений - **312** - на способность действовать как метка, обработкой его *N,N'*-диэтилпропан-1,3-диамином (схема 121). Присоединение протекало успешно, обеспечивая образование соответствующего уретана **313** с выходом, близким к количественному. Таким образом, НР **312** может применяться для направленного введения в различные биомакромолекулы и функционировать как спиновая метка.

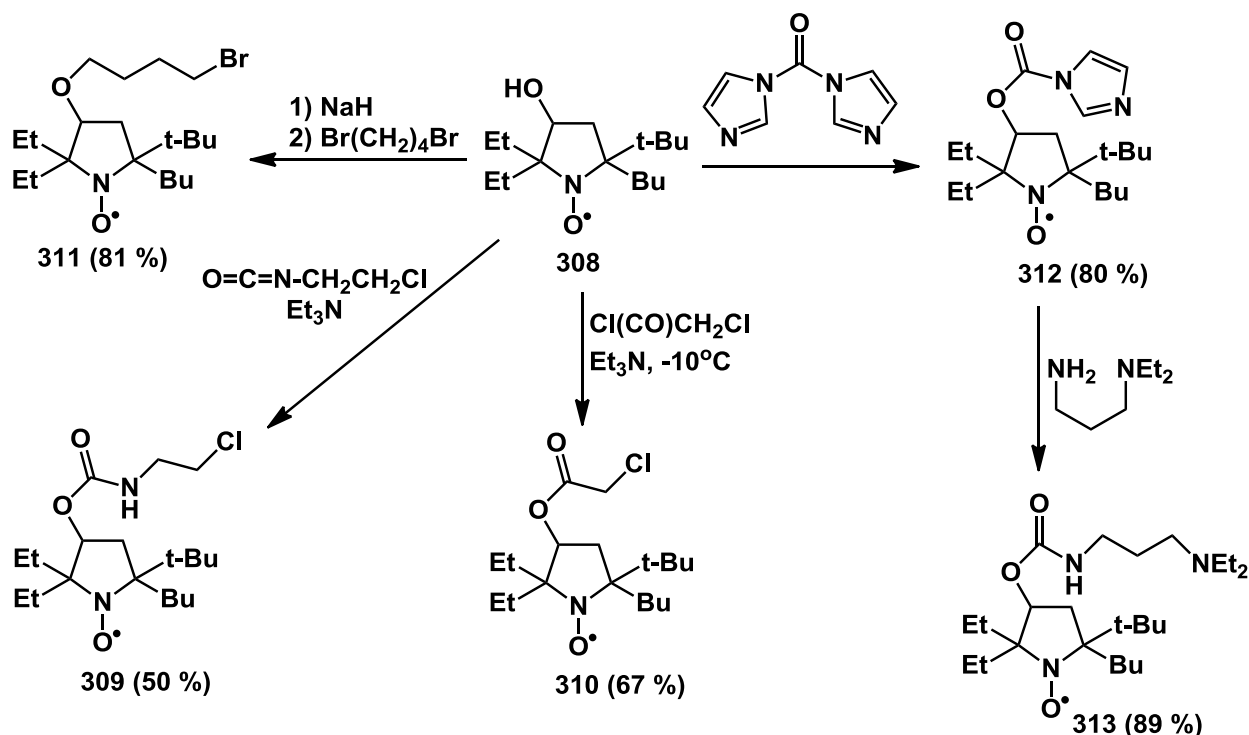


Схема 121

Благодаря своей липофильности НР **308**, очевидно, должен легко преодолевать клеточную мембрану. А длительное время жизни этого НР в гомогенатах и изолированном сердце позволяет предполагать его устойчивость и внутри клетки. В последнее время активно исследуется возможность направленной доставки антиоксидантов в митохондрии - энергетические центры клетки, характеризующиеся активным протеканием процессов ферментативного окисления и восстановления кислорода и выделением его активных форм [190, 191, 192, 193]. НР **308** вполне может представлять интерес как потенциальный митохондриально направленный антиоксидант. Для доставки в митохондрию молекул используют ее большой мембранный потенциал в 150-180 мВ (отрицательный внутри) на внутренней митохондриальной мембране, усиливающий ее защиту от окислительных повреждений. Легко проникать сквозь липидный

бислой могут липофильные катионы, заряд которых распределен по большой площади поверхности, а градиент потенциалов позволяет накапливать их в митохондриальном матриксе. Поэтому нацеленные в митохондрии антиоксиданты могут быть получены, к примеру, присоединением липофильного трифенилфосфониевого катиона. Получение соединения с подобным заряженным фрагментом на основе радикала **308** позволило бы избирательно накапливать его в митохондриях, что не только дало бы возможность исследовать его поведение внутри клетки, но и изучить его потенциальную антиоксидантную активность.

Нам не удалось получить продукт с трифенилфосфониевым фрагментом при взаимодействии трифенилфосфина со спиновой меткой **310**. По-видимому, нагревание реакционной смеси в этом случае приводит к отщеплению хлорацетокси-фрагмента, т.к. после завершения реакции был вновь получен НР **308**. Однако, спиновая метка **311** реагировала с трифенилфосфином желаемым образом (схема 122). НР **314** был выделен с хорошим выходом в виде очень вязкого смолообразного желтоватого вещества. Полоса колебаний R-O-R' в ИК спектре **314** находится при  $1100\text{ см}^{-1}$ . С присутствием в молекуле трифенилфосфониевой группы связан сигнал при  $3059\text{ см}^{-1}$  колебаний связей Н-С= фенильных колец в ИК спектре, а также полосы поглощения при 226, 262, 268 и 275 нм в УФ спектре.

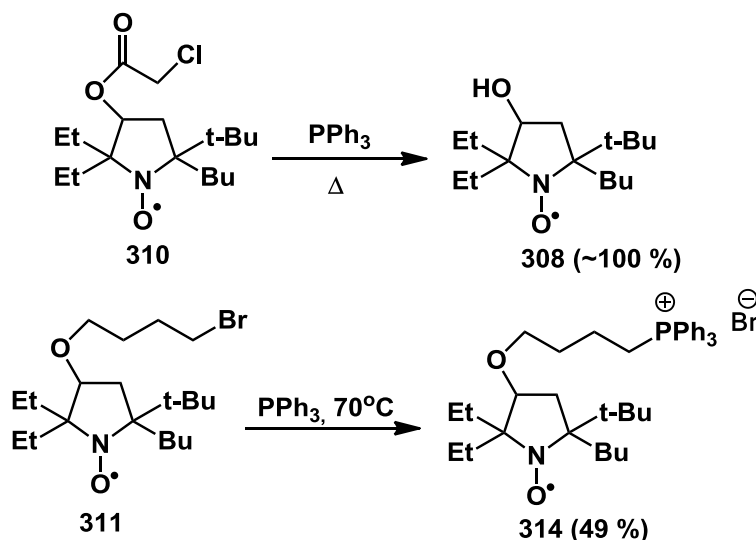
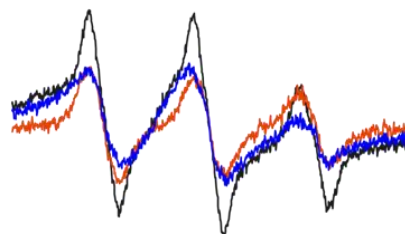


Схема 122

О.В. Ефимовой в Государственном Университете Огайо (США) было исследовано распределение НР **314** в системе, содержащей изолированные митохондрии. Моделирование ЭПР-спектров в присутствии и в отсутствии  $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$  (рисунок 20), позволило оценить долю НР **314** локализованного в митохондриальной мембране, во внутренней водной фазе митохондриального матрикса и вне митохондрий (69,4, 0 и 30,6% соответственно) [194]. В силу высокой

липофильности (константа межфазового распределения октанол - вода,  $K_p = 350$ ), НР **314** накапливается в митохондриальной мембране и может быть использован, как спиновый зонд или антиоксидант, специфически ориентированный на исследование или защиту мембраны митохондрии.



**Рисунок 20** Спектры ЭПР радикала **314** + суспензии митохондрий (**черным**), радикала **314** + 50мМ  $K_3Fe(CN)_6$  (**красным**), радикала **314** + суспензии митохондрий + 50мМ  $K_3Fe(CN)_6$  (**синим**)

## Глава 7 Исследование термической стабильности пространственно затрудненных нитроксильных радикалов с *трет*-бутильным заместителем в ближайшем окружении нитроксильной группы

При изучении свойств ПНР **234**, синтез которого обсуждается в главе 2, была отмечена необычная термическая неустойчивость этого соединения. К примеру, по причине разложения ПНР **234** при нагревании не удалось осуществить алкилирование этого соединения диметилсульфатом, т.к. при комнатной температуре реакция шла слишком медленно (см. главу 3). Также термическая нестабильность не позволила использовать ПНР **234** в качестве регулятора радикальной полимеризации метилметакрилата (см. главу 4).

Термическое разложение ПНР **234** было исследовано методом ЭПР М.В. Еделева в МТЦ СО РАН [159]. При нагревании бензольного раствора этого радикала до 70°C без доступа воздуха, интенсивность сигнала ЭПР уменьшалась в 10 раз за 30 мин.

Для изучения механизма этой реакции ПНР **234** нагревали в вакууме с избытком **2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-оксила** (ТЕМРО), эффективно захватывающего углерод-центрированные радикалы с образованием соответствующих алкоксиаминов. При 80°C реакция завершилась примерно за 12 ч. После удаления остатков спиновой ловушки, из реакционной смеси в качестве единственных продуктов были выделены соединения **315** и **316** (схема 123). Соединение **315** - **1-(трет-бутокси)-2,2,6,6-тетраметилпиперидин** - представляет собой летучее бесцветное масло, спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  которого соответствуют приведенным в литературе данным [195, 196]. Соединению **316** на основании спектральных данных было присвоено строение **2-бутил-3-фенил-1,4-дiazаспиро[4.5]дека-1,3-диен-1-оксида**, которое было подтверждено встречным синтезом путем присоединения бутилмагний хлорида к *2H*-имидазол-1-оксиду **220d** с последующим окислением.

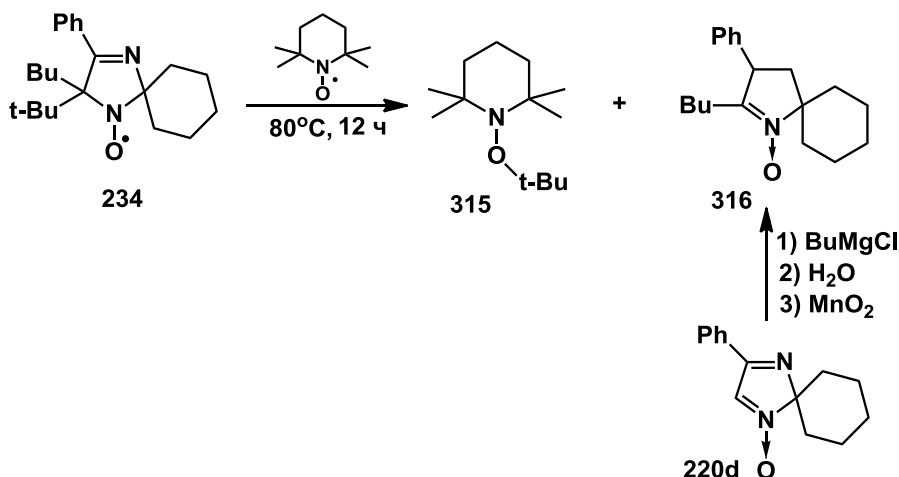


Схема 123

ПНР **307** и **308** ряда пирролидина, синтез которых был рассмотрен в главе 6, также как и радикал **234**, содержат бутильный и *трет*-бутильный заместители при одном и том же атоме углерода при нитроксильной группе. Логично было бы предположить, что эти соединения также будут склонны к превращениям, наблюдавшимся для **234**. Действительно, все попытки химически модифицировать пирролидинон **307** при повышенных температурах не дали желаемых результатов. Более того, этот радикал медленно разлагается при хранении при комнатной температуре, о чем свидетельствует окрашивание вещества в красно-розовый цвет. Поэтому с ПНР **307** был поставлен эксперимент, аналогичный описанному для ПНР **234**. Для полного разложения радикала в этом случае потребовалось существенно больше времени – 7 дней. После завершения процесса из реакционной смеси действительно были выделены два продукта: алкоксиамин **315** и новое соединение **317** (схема 124). Продукт **317** представляет собой интенсивно окрашенное темно-красное кристаллическое вещество с характерным металлическим блеском. Его спектральные данные аналогичны данным димера этиленового типа **301**, обсуждаемого в главе 6, и других подобных соединений, синтезированных ранее [186]. На основе этих данных, а также данных элементного анализа продукту **317** присвоена структура **4,4'-би(5-бутил-3-оксо-2,2-диэтил-3,4-дигидропирролиден)-1,1'-диооксида** (схема 124). В отличие от *трет*-бутилзамещенного димера **301** молекула соединения **317**, содержащая менее объемные бутильные группы при нитронных атомах углерода, по-видимому, имеет близкое к плоскому строение, вклад бирадикальной формы в которой ничтожно мал, о чем свидетельствует отсутствие уширения сигналов в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  и отсутствие сигнала ЭПР. Очевидно, при термическом разложении радикала **307** сначала образуется соответствующий 5-бутилпирролин-*N*-оксид **318**, который далее окисляется в димер **317** под действием TEMPO.

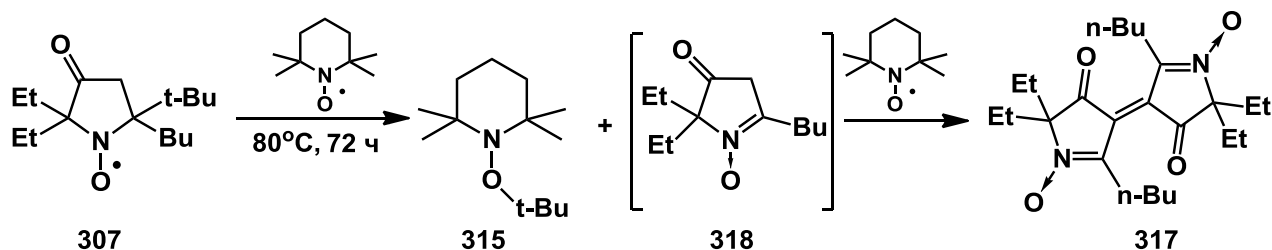


Схема 124

Образование алкоксиамина **315** доказывает, что термическое разложение ПНР **234** и **307** происходит по радикальному механизму с отрывом *трет*-бутильного радикала, т.е. представляет собой реакцию, обратную спиновому захвату. Отрыв алкильного радикала от углеродного атома, соседнего с нитроксильной группой, впервые был отмечен при проведении хромато-масс-спектрометрического анализа образца 1,1,3,3-тетраметилизоиндолин-2-оксида (**319**) (рисунок 21) [197]. Впоследствии на основе этого превращения был разработан препаративный метод

получения 1,1,3-триметил-1*H*-изоиндол-2-оксида (**320**) (рисунок 21) [198], потенциальной спиновой ловушки. Но для проведения реакции в этом случае требуются крайне жесткие условия (флэш вакуумный пиролиз при 420 °С и давлении <0.5 мм рт. ст.). Полученные нами НР **234** и **307** быстро претерпевают разложение уже при 80°С. Подобная низкотемпературная деструкция НР по механизму, обратному спиновому захвату, была обнаружена нами впервые.

Интересно, что гидрокси-замещенное производное **308** существенно более устойчиво нежели его предшественник **307**. Оно может храниться при комнатной температуре длительное время и выдерживает нагревание до 70-80°С в течение нескольких суток. Очевидно, для отщепления *трет*-бутильного радикала большое значение имеет возможность сопряжения образующейся нитронной группы с другой кратной связью (C=N - в случае 2*H*-имидазол-1-оксида **316** и C=C - в случае енольного таутомера пирролин-*N*-оксида **318**).

Таким образом, введение объемного *трет*-бутильного заместителя к атому углерода, соседнему с нитроксильной группой, может создавать чрезмерное стерическое напряжение в молекуле, понижающее термическую устойчивость ПНР.



## Глава 8 Экспериментальная часть

ИК спектры записаны на спектрометре Bruker Vector 22 FT-IR в KBr при концентрации 1 : 150, в тонком слое, в растворах в ЧХУ при концентрации 1 : 150. УФ спектры записаны на приборе HP Agilent 8453 в EtOH (концентрация  $\sim 10^{-4}$  М). Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  записаны на спектрометрах Bruker AC 200 (200.132 МГц), WP 200 SY (200.132 МГц), AV 300 (300.132 МГц), AV 400 (400.134 МГц), DRX 500 (500.130 МГц), AV 600 (600.305 МГц) в 5-10 % растворах  $\text{CDCl}_3$  ( $\delta_{\text{H}}=7.24$  м.д.,  $\delta_{\text{C}}=76.69$  м.д.),  $\text{CD}_3\text{OD}$  ( $\delta_{\text{H}}=3.31$  м.д.,  $\delta_{\text{C}}=49.00$  м.д.),  $\text{DMCO-d}_6$  ( $\delta_{\text{H}}=2.50$  м.д.,  $\delta_{\text{C}}=39.51$  м.д.). В качестве стандарта использовали сигнал растворителя. Спектры ЯМР  $^{13}\text{C}$  записаны на спектрометрах Bruker AC 200 (50.323 МГц), AV 300 (75.467 МГц), AM 400 (100.614 МГц), DRX 500 (125.772 МГц) при температуре 300К. Регистрация спектров выполнена в лаборатории физических методов исследования НИОХ. Спектры ЭПР записаны на спектрометрах Bruker ER-200D-SRC и Bruker ESP-200 в растворах в хлороформе (концентрация  $\sim 10^{-4}$  М). Регистрация спектров выполнена в группе ЭПР лаборатории физических методов исследования НИОХ. Масс-спектры высокого разрешения записаны на спектрометре Finnigan 8200. Хромато-масс спектры записаны на спектрометре Agilent 6890N GCD. Хромато-масс спектры ВЭЖХ записаны на спектрометре Bruker MicroTOF-Q. Температуры плавления ряда полученных соединений определены на микронагревательном столике Кофлера и в капилляре. Элементный анализ синтезированных соединений и определение температур плавления некоторых из них были выполнены в лаборатории микроанализа НИОХ. Рентгеноструктурный анализ выполнен сотрудниками ЛФМИ НИОХ Ю.В. Гатиловым и И.Ю. Багрянской на дифрактометре Bruker P4. Контроль за ходом реакции осуществлялся с помощью тонкослойной хроматографии (ТСХ) на пластинках Sorbfil UV-254, DC-Alufolien (элюент – хлороформ, его смеси с гексаном, хлороформ с добавлением 2-5% этанола, диэтиловый эфир и его смеси с гексаном, гексан, этилацетат и его смеси с гексаном, четыреххлористый углерод и его смеси с хлороформом). Для очистки полученных веществ использовали методы перекристаллизации, хроматографии на колонке или пластине (силикагель для колоночной хроматографии Kieselgel 60, “Merck”, окись алюминия для хроматографии). Исходные соединения были приобретены у Sigma-Aldrich, Across Organics, Alfa Aesar, предприятий химической промышленности РФ, либо получены в лаборатории азотистых соединений НИОХ с использованием известных литературных методик.

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

### 2*H*-Имидазол-1-оксиды 220а-f. Общая методика

2*H*-имидазол-1-оксиды получали по аналогии с методиками, приведёнными в работах [105, 123]. Условия проведения реакций, соотношения реагентов, методы очистки и выходы приведены в таблице 6. Изонитрозокетоны получали по литературным методикам [199, 200]. Смесь изонитрозокетона (изонитрозоацетофенона, изонитрозоацетона, оксима 2-(4-хлорфенил)-2-оксоацетальдегида), ацетата аммония, уксусной кислоты и кетона (диэтилкетона, циклогексанонона, ацетона) в указанных соотношениях перемешивали при указанной температуре, контролируя ход реакции с помощью ТСХ (Sorbfil, элюент – гексан : диэтиловый эфир = 2 : 1). После исчезновения исходного соединения реакцию массу разбавляли водой в 10 раз и экстрагировали этилацетатом или хлороформом. Экстракт сушили сульфатом магния, осушитель отфильтровывали, растворитель и остатки кетона удаляли при пониженном давлении. Очистку полученного остатка проводили как указано в таблице 6.

**Таблица 6** Синтез 2*H*-имидазол-1-оксидов: условия реакций, соотношение реагентов, способы очистки и выходы

Соединение	Условия проведения реакции		Мольные соотношения реагентов				Способ очистки	Выход, %
	Т, °С	Время, ч	изонитрозокетон	кетон	НН <sub>4</sub> ОAc	НОAc		
<b>220a</b>	50	8	1	5	6	12	хроматография (SiO <sub>2</sub> , Et <sub>2</sub> O)	17
<b>220b</b>	40	8	1	2	2.6	11	хроматография (SiO <sub>2</sub> , Et <sub>2</sub> O), перекристаллизация (гексан)	20
<b>220c</b>	50	72	1	2.5	5.8	8.3	хроматография (Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> , CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> )	55
<b>220d</b>	60	0.5	1	7.5	6	12	Перекристаллизация (гексан:Et <sub>2</sub> O=2:1), хроматография (SiO <sub>2</sub> , t-BuOMe-гексан=1:1)	90
<b>220e</b>	20	14	1	7.5	6	8.5	Растирали с гексаном и отфильтровывали	47
<b>220f</b>	20	20	1	13	6	12	Растирали с диэтиловым эфиром и отфильтровывали	95

ИК спектры известных соединений: **3-фенил-1,4-диаза-спиро[4.5]дека-1,3-диен-1-оксида (220d)** и **2,2-диметил-4-фенил-2H-имидазол-1-оксида (220f)** соответствуют спектрам заведомых образцов [105].

### **2,2-Диэтил-4-метил-2H-имидазол-1-оксид (220a)**

Желтое масло. Найдено: С, 61.67; Н, 9.17; N, 17.67. Рассчитано для  $C_8H_{14}N_2O$ : С, 62,31; Н, 9,15; N, 18,17 %.  $\nu_{max}$  (в тонком слое)/ $cm^{-1}$  3078 (Н-С=N), 2975, 2937, 2882 ( $CH_3$ ,  $CH_2$ ), 1596, 1512 (С=N).  $\lambda_{max}$  (EtOH)/нм 283 ( $lg \epsilon$  3.92).  $\delta_H$  (200 МГц;  $CDCl_3$ )/м.д. 0.41 (6H, т, J 7.4,  $2CH_3$ ,  $2 \times Et$ ), 1.66, 1.84 (оба 2H, АВк  $J_{AB}$  20 Гц,  $J_K$  7.4 Гц,  $2 \times CH_2$ ,  $2 Et$ ), 2.10 (3H, с,  $CH_3-C^4$ ), 7.04 (1H, с, Н-С<sup>5</sup>).  $\delta_C$  (50 МГц;  $CDCl_3$ )/м.д. 5.97 ( $CH_3$ ,  $2 Et$ ), 16.97 ( $H_3C-C^4$ ), 28.97 ( $CH_2$ ,  $2 Et$ ), 106.32 (C<sup>2</sup>), 128.75 (C<sup>5</sup>), 166.45 (C<sup>4</sup>).

### **3-метил-1,4-диазаспиро[4.5]дека-1,3-диен-1-оксид (220b)**

Желтоватые кристаллы,  $T_{пл}$  112-114°C. Найдено: С, 64.80; Н, 8.66; N, 17.00. Рассчитано для  $C_9H_{14}N_2O$ : С, 65.0; Н, 8.51; N, 16.90 %.  $\nu_{max}$  (KBr)/ $cm^{-1}$  3072 (N=C-H), 2940, 2862 ( $CH_3$ ,  $CH_2$ ), 1591, 1503 (С=N).  $\lambda_{max}$  (EtOH)/нм 282 ( $lg \epsilon$  3.78).  $\delta_H$  (200 МГц;  $CCl_4$ )/м.д. 1.18 (2H, м,  $CH_2$ , ( $CH_2$ )<sub>5</sub>), 1.75 (8H, м,  $CH_2$ , ( $CH_2$ )<sub>5</sub>), 2.18 (3H, с,  $CH_3$ , Me), 7.22 (1H, с, Н-С=N).

### **2,2-Диэтил-4-фенил-2H-имидазол-1-оксид (220c)**

Розоватые кристаллы,  $T_{пл}$  45-47°C. Найдено: С, 72.05; Н, 7.30; N, 13.03. Рассчитано для  $C_{13}H_{16}N_2O$ : С, 72,19; Н, 7,46; N, 12,95 %.  $\nu_{max}$  (KBr)/ $cm^{-1}$  3077 (N=C-H), 2974, 2935, 2881 ( $CH_3$ ,  $CH_2$ ), 1605, 1590, 1563, 1514 (С=N, С=C).  $\lambda_{max}$  (EtOH)/нм 233 ( $lg \epsilon$  4.27), 277 ( $lg \epsilon$  4.20).  $\delta_H$  (400 МГц;  $CDCl_3$ )/м.д. 0.59 (6H, т, J 7.2 Гц,  $2CH_3$ ,  $2 \times Et$ ), 1.92, 2.08 (оба 2H, АВк  $J_{AB}$  14 Гц,  $J_K$  7.2 Гц,  $2 \times CH_2$ ,  $2 Et$ ), 7.40 (3H, м, м-, п-Н, Ph), 7.70 (1H, с, Н-С<sup>5</sup>), 7.82 (2H, м, о-Н, Ph).  $\delta_C$  (100 МГц;  $CDCl_3$ )/м.д. 6.55 ( $CH_3$ ,  $2 Et$ ), 29.93 ( $CH_2$ ,  $2 Et$ ), 107.31 (C<sup>2</sup>), 126.49 (C<sup>5</sup>), 127.02 (о-С, Ph), 128.76 (м-С, Ph), 131.09 (и-С, Ph), 131.39 (п-С, Ph), 165.94 (C<sup>4</sup>).

### **3-(4-Хлорфенил)-1,4-диаза-спиро[4.5]дека-1,3-диен-1-оксид (220e)**

Бесцветные кристаллы,  $T_{пл}$  140-142 °С. Найдено: С, 63.87; Н, 5.56; Cl 13.50; N, 10.80. Рассчитано для  $C_{14}H_{15}ClN_2O$ : С, 64.00; Н, 5.75; Cl, 13.49; N, 10.66 %.  $\nu_{max}$  (KBr)/ $cm^{-1}$  3067(N=C-H), 2935, 2859 ( $CH_3$ ,  $CH_2$ ), 1602, 1587, 1558, 1508 (С=N, С=C).  $\lambda_{max}$  (EtOH)/нм 243 ( $lg \epsilon$  4.19), 278 ( $lg \epsilon$  4.19).  $\delta_H$  (400 МГц;  $CDCl_3$ )/м.д. 1.40 (3H, м, ( $CH_2$ )<sub>5</sub>), 1.85 (5H, м, ( $CH_2$ )<sub>5</sub>), 2.07 (2H, м, ( $CH_2$ )<sub>5</sub>), 7.41, 7.79 (оба 2H, АА'ВВ', J 8.5 Гц, Ar), 7.67 (1H, с, Н-С<sup>2</sup>).  $\delta_C$  (100 МГц;  $CDCl_3$ )/м.д. 23,19, 23.05, 34,88 (( $CH_2$ )<sub>5</sub>), 104.71 (C<sup>5</sup>), 124.75 (C<sup>2</sup>), 128.26 (о-С, Ar), 129.01 (м-С, Ar), 129.78 (и-С, Ar), 137.52 (С-Cl), 163.36 (C<sup>3</sup>).

### Реакция циклических нитронов (2*H*-имидазол-1-оксидов, 4*H*-имидазол-3-оксидов, пирролин-*N*-оксидов) с реактивами Гриньяра. Общая методика

В работе использовали 0.5-0.7 М растворы магнийорганических соединений в абсолютном диэтиловом эфире или ТГФ по известным методикам [147, 201]. Для проведения реакций с альдонитронами использовали ~ двукратный избыток магнийорганического соединения, с кетонитронами - ~ четырёхкратный (если не указано иначе).

Раствор реактива Гриньяра прибавляли по каплям к раствору нитрона (если не указано иначе) в минимальном количестве абсолютированного диэтилового эфира, ТГФ или сухого бензола так, чтобы кипение эфира не было слишком бурным. Реакционную смесь перемешивали или кипятили с обратным холодильником в течение 0.5-12 ч, до исчезновения исходного соединения по данным ТСХ. Затем осторожно, по каплям прибавляли воду до образования вязкой неорганической фазы. Органический раствор декантировали. Неорганическую массу 2-3 раза промывали диэтиловым эфиром. Объединенный органический экстракт выдерживали с подходящим осушителем, который затем отфильтровывали, а фильтрат упаривали при пониженном давлении.

#### 1-Гидрокси-4-метил-2,2,5-триэтил-2,5-дигидро-имидазол (221a)

Гидроксиамин **221a** получили по общей методике, но раствор 2*H*-имидазола **220a** в минимальном количестве абсолютированного диэтилового эфира прибавляли к раствору 6-ти кратного мольного избытка этилмагнийбромида. После разложения реакционной массы водой и удаления растворителя полученный остаток растерли с гексаном, выпавший осадок гидроксиамина **221a** перекристаллизовали из гексана. Выход 22%. Буроватые кристаллы.  $\nu_{\max}$  (KBr)/см<sup>-1</sup> 3154 (ОН), 2982, 2964, 2944, 2922, 2879, 2854 (СН<sub>3</sub>, СН<sub>2</sub>), 1652 (С=N). в УФ-спектре поглощение не наблюдается.  $\delta_{\text{H}}$  (200 МГц; CDCl<sub>3</sub>)/м.д. 0.74 (3H, т, J 6.4 Гц, СН<sub>3</sub>, Et-C<sup>5</sup>), 0.81, 0.85 (оба 3H, т, J 6.6 Гц, 2 × СН<sub>3</sub>, 2 Et-C<sup>2</sup>), 1.60 (6H, м, 3 × СН<sub>2</sub>, Et-C<sup>5</sup>, 2 Et-C<sup>2</sup>), 1.88 (3H, с, СН<sub>3</sub>, Me-C<sup>4</sup>), 3.76 (1H, т, J 4.0 Гц, H-C<sup>5</sup>), 6.55 (1H, уш. с, ОН).  $\delta_{\text{C}}$  (50 МГц; CDCl<sub>3</sub>)/м.д. 8.22, 9.21, 9.56 (СН<sub>3</sub>, Et при С<sup>2</sup> и С<sup>5</sup>), 17.19 (СН<sub>3</sub>, Me-C<sup>4</sup>), 23.41, 26.61, 31.02 (СН<sub>2</sub>, Et при С<sup>2</sup> и С<sup>5</sup>), 74.76 (С<sup>5</sup>), 93.97 (С<sup>2</sup>), 171.48 (С<sup>4</sup>).

#### Окисление 1-гидрокси-2,5-дигидроимидазолов. Общая методика

К раствору 1-гидрокси-2,5-дигидроимидазола или массы, полученной в результате взаимодействия 2*H*-имидазол-1-оксида с реактивом Гриньяра, в хлороформе присыпали 5-ти кратный избыток по массе окислителя (диоксида свинца или марганца) и перемешивали в течение 0.5-3 ч. После завершения реакции, наблюдаемого по ТСХ, окислитель отфильтровывали и 2-3 раза промывали хлороформом или смесью хлороформа со спиртом (4 : 1). Объединенный экстракт упаривали при пониженном давлении.

#### 4-Метил-2,2,5-триэтил-2*H*-имидазол-1-оксид (222a)

Выделенный имидазолин **221a** окислили диоксидом свинца в хлороформе, согласно общей методике окисления имидазолинов. После завершения реакции (под контролем ТСХ), помимо целевого кетонитрона **222a**, смесь содержала примеси, неотделимые хроматографически. Поэтому после удаления осадка окислителя раствор перемешивали с активированным углем, затем промыли 10% водным раствором гидроксида натрия, сушили сульфатом магния и удалили растворитель при пониженном давлении. Остаток сублимировали при пониженном давлении. Однако получить аналитически чистый образец вещества не удалось. Выход: 90%. Рыже-бурое масло.  $\delta_{\text{H}}$  (200 МГц;  $\text{CDCl}_3$ )/м.д. 0.39 (оба 3H, т, J 7.2 Гц,  $\text{CH}_3$ , Et- $\text{C}^2$ ), 1.02 (3H, т, J 7.6 Гц,  $\text{CH}_3$ , Et- $\text{C}^5$ ), 1.76, 1.91 (оба 2H, АВ<sub>к</sub>, J<sub>АВ</sub> 14.4 Гц, J<sub>к</sub> 7.2 Гц,  $\text{CH}_2$ , Et- $\text{C}^2$ ), 2.20 (3H, с,  $\text{CH}_3$ , Me- $\text{C}^4$ ), 2.43 (2H, к, J<sub>к</sub> 7.6 Гц,  $\text{CH}_2$ , Et- $\text{C}^5$ ).

#### 3-Метил-2-этил-1,4-диаза-спиро[4.5]дека-1,3-диен-1-оксид (222b)

Этилнитрон **18b** получили по общей методике, прибавляя раствор 2*H*-имидазола **220b** в минимальном количестве абсолютного диэтилового эфира к раствору 6-ти кратного избытка этилмагнийбромида. Окисление гидроксиамина в нитрон осуществили диоксидом свинца. После окисления реакцию массу хроматографировали на колонке с силикагелем, элюент – эфир : гексан = 2 : 1. Полученный 2*H*-имидазол **222b** использовали далее без дополнительной очистки. Выход: 40%. Бурое масло.  $\nu_{\text{max}}$  (в тонком слое)/ $\text{cm}^{-1}$  2968, 2940, 2857 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_2$ ), 1601, 1518 (C=N).  $\lambda_{\text{max}}$  (EtOH)/нм 285 (lg  $\epsilon$  3.85).  $\delta_{\text{H}}$  (200 МГц;  $\text{CDCl}_3$ )/м.д. 1.10 (3H, т, J 7.4 Гц,  $\text{CH}_3$ , Et- $\text{C}^2$ ), 1.33 (3H, м,  $\text{CH}_2$ ,  $(\text{CH}_2)_5$ ), 1.53 (5H, м,  $\text{CH}_2$ ,  $(\text{CH}_2)_5$ ), 1.70 (2H, м,  $\text{CH}_2$ ,  $(\text{CH}_2)_5$ ), 2.14 (3H, с,  $\text{CH}_3$ - $\text{C}^3$ ), 2.45 (2H, к, J 7.4 Гц,  $\text{CH}_2$ , Et- $\text{C}^2$ ).

#### 1-Гидрокси-3-фенил-2-этил-1,4-диаза-спиро[4.5]дека-3-ен (223a)

Синтез проводили по общей методике из 2*H*-имидазол-1-оксида **220d** и этилмагний бромида. После прибавления в реакцию смесь воды, из органического раствора выпал осадок продукта. Для отделения имидазолина **223a**, его растворяли при нагревании в смеси этилацетата с этанолом (5 : 1; 3 × 15 мл) и декантировали. Объединённую суспензию соединения **223a** в органических растворителях упарили при пониженном давлении. Остаток перекристаллизовали из этилацетата. Выход: 57 %. Бесцветные кристаллы,  $T_{\text{пл}}$  184-186.5°C. Найдено: С, 74.11; Н, 8.58; N, 10.70. Рассчитано для  $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}$ : С, 74,38; Н, 8,58; N, 10,84 %);  $\nu_{\text{max}}$  (KBr)/ $\text{cm}^{-1}$  3175 (ОН), 2987, 2962, 2928, 2852 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_2$ ), 1621 (C=N);  $\lambda_{\text{max}}$  (EtOH)/нм 241 (lg  $\epsilon$  4.14);  $\delta_{\text{H}}$  (200 МГц;  $\text{D}_3\text{COD}$ ,  $\text{CDCl}_3$ )/м.д. 0.71 (3H, т, J 7.2 Гц,  $\text{CH}_3$ , Et), 1.23 (4H, м,  $\text{CH}_2$ ,  $(\text{CH}_2)_5$ , Et), 1.42 (7H, м,  $(\text{CH}_2)_5$ , Et), 1.88 (1H, м,  $(\text{CH}_2)_5$ ), 4.16 (1H, дд, J<sub>1</sub> 10 Гц, J<sub>2</sub> 4 Гц, H- $\text{C}^2$ ), 7.12 (3H, м, п-, м-Н, Ph), 7.35 (2H, м, о-Н, Ph).  $\delta_{\text{C}}$  (50 МГц;  $\text{D}_3\text{COD}$ ,  $\text{CDCl}_3$ )/м.д. 10.35 ( $\text{CH}_3$ , Et), 22.67, 22.79, 25.03, 25.19,

31.11, 37.47 (CH<sub>2</sub>, Et, (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>), 78.40 (C<sup>2</sup>), 95.32 (C<sup>5</sup>), 127.36 (o-C, Ph), 127.95 (m-C, Ph), 129.99 (p-C, Ph), 132.66 (и-C, Ph), 171.05 (C<sup>3</sup>).

### 1-Гидрокси-2,2,5-триэтил-4-фенил-2,5-дигидро-имидазол (223b)

Получали по общей методике из из 2*H*-имидазол-1-оксида **220c** и этилмагний бромида. Продукт перекристаллизовали из гексана. Выход: 45 %. Бесцветные кристаллы, T<sub>пл</sub> 137-140°C. Найдено: С, 73.42; Н, 9.21; N, 11.44. Рассчитано для C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O: С, 73,13; Н, 9,00; N, 11,37 %.  $\nu_{\max}$  (KBr)/см<sup>-1</sup> 3167 (ОН), 3032 (=C-H), 2979, 2962, 2922, 2879, 2838 (CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>), 1631 (C=N).  $\lambda_{\max}$  (EtOH)/нм 237 (lg  $\epsilon$  4.17).  $\delta_{\text{H}}$  (200 МГц; CDCl<sub>3</sub>, CD<sub>3</sub>OD)/м.д. 0.74 (3H, т, J 7.4 Гц, CH<sub>3</sub>, Et-C<sup>5</sup>), 0.87, 0.88 (оба 3H, т, J 7.4 Гц, 2 × CH<sub>3</sub>, 2 Et-C<sup>2</sup>), 1.85 (6H, м, 3 × CH<sub>2</sub>, Et-C<sup>5</sup>, 2 Et-C<sup>2</sup>), 4.47 (1H, дд, J<sub>1</sub> 3.6 Гц, J<sub>2</sub> 6 Гц, H-C<sup>5</sup>), 6.79 (1H, уш. с, ОН), 7.34 (3H, м, п-, м-Н, Ph), 7.54 (2H, м, о-Н, Ph).  $\delta_{\text{C}}$  (100 МГц; CDCl<sub>3</sub>)/м.д. 7.84 (CH<sub>3</sub>, Et-C<sup>5</sup>), 8.61, 8.89 (CH<sub>3</sub>, Et-C<sup>2</sup>), 24.43, 27.25 (CH<sub>2</sub>, Et-C<sup>2</sup>), 31.75 (CH<sub>2</sub>, Et-C<sup>5</sup>), 74.90 (C<sup>5</sup>), 95.21 (C<sup>2</sup>), 127.03 (o-C, Ph), 128.15 (m-C, Ph), 130.06 (p-C, Ph), 133.31 (и-C, Ph), 171.43 (C<sup>4</sup>).

### 2-Аллил-1-гидрокси-3-фенил-1,4-диаза-спиро[4.5]дека-3-ен (223c)

Синтез осуществляли по общей методике из 2*H*-имидазол-1-оксида **220d** и аллилмагний бромида. Полученный после обработки реакционной массы и удаления растворителя остаток растерли с гексаном, осадок отфильтровали. Выход: 15 %. Бесцветные кристаллы, T<sub>пл</sub> 137-141°C. Найдено: С, 75.41; Н, 7.98; N, 10.38 %. Рассчитано для C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O: С, 75,52; Н, 8,20; N, 10,36 %.  $\nu_{\max}$  (KBr)/см<sup>-1</sup> 3185 (ОН), 3032 (=C-H), 2933, 2849 (CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>), 1619 (C=N).  $\lambda_{\max}$  (EtOH)/нм 241 (lg  $\epsilon$  4.11).  $\delta_{\text{H}}$  (400 МГц; CDCl<sub>3</sub>)/м.д. 1.49 (1H, м, CH<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>), 1.69 (5H, м, CH<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>), 1.84 (3H, м, CH<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>), 2.09 (1H, м, CH<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>), 2.35, 2.59 (оба 1H, м, CH<sub>2</sub>, All), 4.64 (1H дд J<sub>1</sub> 4.0 Гц, J<sub>2</sub> 8.8 Гц, H-C<sup>2</sup>), 5.02, 5.06 (оба 1H, м, =CH<sub>2</sub>, All), 5.93 (1H, м, =CH-, All), 6.21 (1H, уш. с, ОН), 7.41 (3H, м, п-, м-Н, Ph), 7.73 (2H, м, о-Н, Ph);  $\delta_{\text{C}}$  (100 МГц; CDCl<sub>3</sub>)/м.д. 23.38, 23.68, 25.66, 31.97, 36.88, 38.16 (CH<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>, All), 76.62 (C<sup>2</sup>), 96.38 (C<sup>5</sup>), 116.77 (=CH<sub>2</sub>, All), 127.95 (o-C, Ph), 128.33 (m-C, Ph), 130.25 (p-C, Ph), 133.06 (и-C, Ph), 135.23 (=CH-, All), 168.58 (C<sup>3</sup>).

**1-Гидрокси-2,3-дифенил-1,4-диаза-спиро[4.5]дека-3-ен (223d)** получен согласно общей методики из **3-фенил-1,4-диаза-спиро[4.5]дека-1,3-диен-1-оксида (220d)** и фенилмагний бромида. После прибавления к реакционной смеси воды, суспензию продукта отделяли декантацией и нагреванием до 40-60°C с порциями этилацетата. Растворители удалили из полученной суспензии при пониженном давлении. Остаток растерли с водой и отфильтровали, перекристаллизовали из метанола. Выход: 86 %. Бесцветное мелкокристаллическое вещество, T<sub>пл</sub> 208-211°C. Найдено: С, 78.31; Н, 7.23; N, 8.32. Рассчитано для C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O: С, 78.40; Н, 7.24; N, 9.14

%.  $\nu_{\max}$  (KBr)/ $\text{cm}^{-1}$  3276 (OH), 3061, 3028 (=C-H), 2961, 2928, 2851 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_2$ ), 1620 (C=N).  $\lambda_{\max}$  (EtOH)/нм 245 ( $\lg \epsilon$  4.13).  $\delta_{\text{H}}$  (300 МГц; DMSO- $d_6$ )/м.д. 1.34, 1.57, 1.74, 2.00 (всего 10H, м,  $\text{CH}_2$ ,  $(\text{CH}_2)_5$ ), 5.39 (1H, с, H-C<sup>2</sup>), 7.18-7.54 (всего 10H, м, о-, п-, м-Н, 2Ph), 7.95 (1H, с, OH).  $\delta_{\text{C}}$  (75 МГц; DMSO- $d_6$ )/м.д. 20.31, 21.95, 25.43, 30.92, 37.16 ( $\text{CH}_2$ ,  $(\text{CH}_2)_5$ ), 77.74 (C<sup>2</sup>), 93.11 (C<sup>5</sup>), 127.34 (п-С, Ph при C<sup>2</sup>), 127.78 (м-С, Ph при C<sup>2</sup>), 128.18 (о-С, Ph при C<sup>2</sup>), 128.21 (о-С, Ph при C<sup>3</sup>), 128.93 (м-С, Ph при C<sup>3</sup>), 130.25 (п-С, Ph при C<sup>3</sup>), 133.13 (и-С, Ph при C<sup>3</sup>), 139.98 (и-С, Ph при C<sup>2</sup>), 167.37 (C<sup>3</sup>).

**1-Гидрокси-2,2-диметил-4,5-дифенил-2,5-дигидроимидазол (223e)** синтезировали согласно общей методике при взаимодействии **2,2-диметил-4-фенил-2H-имидазол-1-оксида (220f)** и фенилмагнии бромида. Продукт растерли с эфиром и отфильтровали, а затем перекристаллизовали из метанола. Выход: 65 %. Бесцветные кристаллы,  $T_{\text{пл}}$  186-189°C. Найдено: С, 76.57; Н, 7.05; N, 10.58. Рассчитано для  $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$ : С, 76.66; Н, 6.81; N, 10.52 %.  $\nu_{\max}$  (KBr)/ $\text{cm}^{-1}$  3277 (OH), 3070, 3029 (=C-H), 2999, 2974, 2939 ( $\text{CH}_3$ ), 1612 (C=N).  $\lambda_{\max}$  (EtOH)/нм 244 ( $\lg \epsilon$  4.10).  $\delta_{\text{H}}$  (300 МГц;  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )/м.д. 1.32, 1.34 (оба 3H, с, 2 $\text{CH}_3$ , при C<sup>2</sup>), 3.59 (1H, уш. с, OH), 5.24 (1H, с, H-C<sup>5</sup>), 7.20 (всего 8H, м, H Ph при C<sup>5</sup>, м-,п-Н Ph при C<sup>4</sup>), 7.43 (2H, м, о-Н, Ph при C<sup>4</sup>).  $\delta_{\text{C}}$  (75 МГц;  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )/м.д. 19.67, 27.02 (2 $\text{CH}_3$ , при C<sup>2</sup>), 77.29 (C<sup>5</sup>), 90.74 (C<sup>2</sup>), 127.47 (п-С, Ph при C<sup>5</sup>), 127.56 (м-С, Ph при C<sup>5</sup>), 127.72 (о-С, Ph при C<sup>5</sup>), 128.09 (о-С, Ph при C<sup>4</sup>), 128.74 (м-С, Ph при C<sup>4</sup>), 130.12 (п-С, Ph при C<sup>4</sup>), 131.80 (и-С, Ph при C<sup>4</sup>), 138.39 (и-С, Ph при C<sup>5</sup>) 167.90 (C<sup>4</sup>).

**Взаимодействие 4-фенил-2,2-диэтил-2H-имидазол-1-оксида (220c) с трет-бутилмагнии хлоридом**

Реакцию 9.5 г (43.8 ммоль) 2H-имидазол-1-оксида **220c** с трет-бутилмагнии хлоридом провели согласно общей методике. После обработки реакционную массу хроматографировали на колонке с силикагелем, элюент: диэтиловый эфир - гексан (градиент от 1 : 10 до 1 : 5). В результате хроматографии было выделено 3 новых соединения: **5-трет-бутил-1-гидрокси-4-фенил-2,2-диэтил-2,5-дигидроимидазол (223f)**, **5-трет-бутил-4-фенил-2,2-диэтил-2,5-дигидро-имидазол (225)** и **5-трет-бутил-1-трет-бутокси-2,2-диэтил-4-фенил-2,5-дигидроимидазол (226)**.

**5-трет-Бутил-1-гидрокси-4-фенил-2,2-диэтил-2,5-дигидроимидазол (223f)**

Перекристаллизовали из гексана. Выход: 5.4 г (45 %). Бесцветные кристаллы,  $T_{\text{пл}}$  137-138°C. Найдено: С, 74.79; Н, 9.49; N, 10.41 %. Рассчитано для  $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}$ : С, 74.41; Н, 9.55; N, 10.21 %.  $\nu_{\max}$  (KBr)/ $\text{cm}^{-1}$  3241 (OH), 3080 (=C-H), 2986, 2955, 2879, 2824 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_2$ ), 1626 (C=N).  $\lambda_{\max}$  (EtOH)/нм 229 ( $\lg \epsilon$  4.47).  $\delta_{\text{H}}$  (400 МГц;  $\text{CDCl}_3$ )/м.д. 0.83 (9H,с,  $\text{CH}_3$ , *t*-Bu), 0.89, 1.02 (оба 3H, т, J 7.3 Гц,  $\text{CH}_3$ , Et), 1.70, 1.77 (2H, АВ<sub>к</sub>, J<sub>AB</sub> 14.4 Гц, J<sub>к</sub> 7.3 Гц,  $\text{CH}_2$ , Et), 1.84, 2.11 (2H, АВ<sub>к</sub>, J<sub>AB</sub> 14.0 Гц, J<sub>к</sub> 7.3 Гц,  $\text{CH}_2$ , Et), 4.29 (1H, с, H-C<sup>5</sup>), 4.98 (1H, с, OH), 7.34 (3H, м, *n*-, *m*-Н, Ph), 7.43

(2H, м, *o*-H, Ph).  $\delta_C$  (100 МГц; CDCl<sub>3</sub>)/м.д. 8.55, 8.79 (CH<sub>3</sub>, Et-C<sup>2</sup>), 27.59, 33.34 (CH<sub>2</sub>, Et-C<sup>2</sup>), 27.72 (CH<sub>3</sub>, *t*-Bu), 35.50 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, *t*-Bu), 84.81 (C<sup>5</sup>), 96.33 (C<sup>2</sup>), 127.59 (*o*-C, Ph), 127.88 (*m*-C, Ph), 129.04 (*n*-C, Ph), 137.31 (*u*-C, Ph), 171.76 (C<sup>4</sup>).

### **5-трет-Бутил-4-фенил-2,2-диэтил-2,5-дигидро-имидазол (225)**

Перекристаллизовали из гексана. Выход: 0.48 г (4%). Бесцветные кристаллы, T<sub>пл</sub> 46-49°C. Найдено: С, 78.79; Н, 10.04; N, 10.86 %. Рассчитано для C<sub>17</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>: С, 79.02 %. Н, 10.14; N, 10.84 %.  $\nu_{\max}$  (KBr)/см<sup>-1</sup> 3379 (N-H), 3060, 3029 (=C-H, Ph), 2963, 2877 (CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>), 1627 (C=N).  $\lambda_{\max}$  (EtOH)/нм 229 (lg  $\epsilon$  3.92).  $\delta_H$  (400 МГц; CDCl<sub>3</sub>)/м.д. 0.80 (9H, с, CH<sub>3</sub>, *t*-Bu), 0.83, 1.04 (оба 3H, т, J 7.5 Гц, CH<sub>3</sub>, Et), 1.68, 1.84 (2H, АВ<sub>к</sub>, J<sub>AB</sub> 13.7 Гц, J<sub>к</sub> 7.5 Гц, CH<sub>2</sub>, Et), 1.70, 1.76 (2H, АВ<sub>к</sub>, J<sub>AB</sub> 13.2 Гц, J<sub>к</sub> 7.5 Гц, CH<sub>2</sub>, Et), 4.36 (1H, с, H-C<sup>5</sup>), 7.33 (3H, м, *m*-,*n*-H, Ph), 7.43 (2H, м, *o*-H, Ph).  $\delta_C$  (100 МГц; CDCl<sub>3</sub>)/м.д. 7.62, 8.82 (CH<sub>3</sub>, Et), 27.54 (CH<sub>3</sub>, *t*-Bu), 32.28, 33.92 (CH<sub>2</sub>, Et), 35.10 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, *t*-Bu), 77.44 (C<sup>5</sup>), 92.83 (C<sup>2</sup>), 127.52 (*o*-C, Ph), 127.91 (*m*-C, Ph), 128.87 (*n*-C, Ph), 137.29 (*u*-C, Ph), 172.33 (C<sup>4</sup>).

### **5-трет-Бутил-1-трет-бутокси-2,2-диэтил-4-фенил-2,5-дигидроимидазол (226)**

Выход: 0.38 г (3 %). Бесцветные кристаллы. T<sub>пл</sub> 59-62°C (гексан) Найдено: С, 76.10; Н, 10.37; N, 8.37 %. Рассчитано для C<sub>21</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O: С, 76.31; Н, 10.37; N, 8.48 %.  $\nu_{\max}$  (в тонком слое)/см<sup>-1</sup> 3060 (=C-H, Ph), 2971, 2927, 2868 (CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>), 1629, 1578 (C=N).  $\lambda_{\max}$  (EtOH)/нм 238 (lg  $\epsilon$  4.02).  $\delta_H$  (400 МГц; CDCl<sub>3</sub>)/м.д. 1.02 (9H, с, CH<sub>3</sub>, *t*-Bu-C<sup>5</sup>), 1.06, 1.08 (оба 3H, т, J<sub>T</sub>=7.4 Гц, CH<sub>3</sub>, Et), 1.28 (9H, с, CH<sub>3</sub>, *t*-Bu-O), 1.40 (1H, м, CH<sub>2</sub>, Et), 1.83 (2H, м, CH<sub>2</sub>, Et), 1.99 (1H, м, CH<sub>2</sub>, Et), 4.55 (1H, с, H-C<sup>5</sup>), 7.37 (3H, м, *n*-, *m*-H, Ph), 7.68 (2H, м, *o*-H, Ph).  $\delta_C$  (100 МГц; CDCl<sub>3</sub>)/м.д. 8.98, 10.09 (CH<sub>3</sub>, Et), 26.50, 29.59 (CH<sub>2</sub>, Et), 28.32 (CH<sub>3</sub>, *t*-Bu-C<sup>5</sup>), 30.91 (CH<sub>3</sub>, *t*-Bu-O), 34.86 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, C<sup>5</sup>-*t*-Bu), 78.17 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, *o*-*t*-Bu), 88.47 (C<sup>5</sup>), 101.13 (C<sup>2</sup>), 128.05 (*o*-C, Ph), 128.22 (*m*-C, Ph), 129.35 (*n*-C, Ph), 136.72 (*u*-C, Ph), 170.29 (C<sub>4</sub>).

### **3-Фенил-2-этил-1,4-диаза-спиро[4.5]дека-1,3-диен-1-оксид (224a)**

Окисление имидазолина **20a** проводили диоксидом свинца в хлороформе по общей методике. Очистку вещества проводили хроматографией на колонке с силикагелем, элюент - метил-трет-бутиловый эфир : гексан=1 : 4. Выход: 53 %. Бурое масло. Найдено: С, 74,68; Н, 8,31; N, 10,34 %. Рассчитано для C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O: С, 74.97; Н, 7.86; N, 10.93 %.  $\nu_{\max}$  (в тонком слое)/см<sup>-1</sup> 3062 (=C-H, Ph), 2937, 2858 (CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>), 1564, 1515 (C=N, C=C).  $\lambda_{\max}$  (EtOH)/нм 229 (lg  $\epsilon$  3.90), 269 (lg  $\epsilon$  3.73).  $\delta_H$  (200 МГц; CDCl<sub>3</sub>)/м.д. 1.07 (3H, т, J 7.6 Гц, CH<sub>3</sub>, Et), 1.83 (8H, м, CH<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>), 2.17 (2H, м, CH<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>), 2.69 (2H, к, J 7.6 Гц, CH<sub>2</sub>, Et), 7.44 (3H, м, *p*-, *m*-H, Ph), 7.67 (2H, м, *o*-H, Ph).  $\delta_C$  (50 МГц; CDCl<sub>3</sub>)/м.д. 9.59 (CH<sub>3</sub>, Et), 17.37, 23.04, 34.81 (CH<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>), 24.62 (CH<sub>2</sub>, Et),



101.46 (C<sup>5</sup>), 127.49 (o-C, Ph), 128.67 (m-C, Ph), 130.56 (p-C, Ph), 132.72 (и-C, Ph), 140.80 (C<sup>2</sup>), 166.45 (C<sup>3</sup>).

Аналогичным образом получали **4-фенил-2,2,5-триэтил-2H-имидазол-1-оксид (224b)**.

Выход: 89 %. Бурое масло. Найдено: С, 73.32; Н, 8.01; N, 11.14 %. Рассчитано для C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O: С, 73,74; Н, 8,25; N, 11,47 %.  $\nu_{\max}$  (в тонком слое)/см<sup>-1</sup> 3062 (=C-H, Ph), 2974, 2936, 2880 (CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>), 1515, 1566 (C=N, C=C).  $\lambda_{\max}$  (EtOH)/нм 231 (lg ε 4.01), 273 (lg ε 3.89).  $\delta_{\text{H}}$  (400 МГц; CD<sub>3</sub>OD)/м.д. 0.64 (6H, т, J 7.2 Гц, 2 × CH<sub>3</sub>, 2Et-C<sup>2</sup>), 1.23 (3H, т, J 7.6 Гц, CH<sub>3</sub>, Et-C<sup>5</sup>), 2.05, 2.19 (оба 2H, АВ<sub>к</sub>, J<sub>AB</sub> 14 Гц, J<sub>к</sub> 7.2 Гц, 2 × CH<sub>2</sub>, 2Et-C<sup>2</sup>), 2.80 (2H, к, J 7.6 Гц, CH<sub>2</sub>, Et-C<sup>5</sup>), 7.58 (3H, м, п-, м-Н, Ph), 7.80 (2H, м, о-Н, Ph).  $\delta_{\text{C}}$  (100 МГц; CD<sub>3</sub>OD)/м.д. 6.96 (CH<sub>3</sub>, Et-C<sup>2</sup>), 10.35 (CH<sub>3</sub>, Et-C<sup>5</sup>), 18.02 (CH<sub>2</sub>, Et-C<sup>5</sup>), 30.36 (CH<sub>2</sub>, Et-C<sup>2</sup>), 104.56 (C<sup>2</sup>), 128.22 (o-C, Ph), 129.558 (m-C, Ph), 131.71 (p-C, Ph), 132.89 (и-C, Ph), 144.38 (C<sup>5</sup>), 168.84 (C<sup>4</sup>).

### **2-Аллил-3-фенил-1,4-диаза-спиро[4.5]дека-1,3-диен-1-оксид (224c)**

Получили аналогично описанному для **224a**. Соединение **224c** выделили хроматографией на колонке с силикагелем, элюент - диэтиловый эфир : гексан = 1 : 2. Выход: 80 %. Бесцветные кристаллы, T<sub>пл</sub> 54-56°C. Найдено: С, 76.19; Н, 8.11; N, 10.54 %. Рассчитано для C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O: С, 76,09; Н, 7,51; N, 10,44 %.  $\nu_{\max}$  (KBr)/см<sup>-1</sup> 3078, 3061 (=C-H, Ph), 2950, 2929, 2893, 2848 (CH<sub>2</sub>), 1604, 1587, 1566, 1516 (C=N, C=C).  $\lambda_{\max}$  (EtOH)/нм 231 (lg ε 4.06), 277 (3.96).  $\delta_{\text{H}}$  (400 МГц; CDCl<sub>3</sub>)/м.д. 1.39 (3H, м, CH<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>), 1.87 (5H, м, CH<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>), 2.15 (2H, м, CH<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>), 3.44 (2H, м CH<sub>2</sub>, All), 5.00, 5.10 (оба 1H, м, =CH<sub>2</sub>, All), 5.84 (1H, м, =CH-, All), 7.44 (3H м, Ph), 7.74 (2H м, Ph).  $\delta_{\text{C}}$  (100 МГц; CDCl<sub>3</sub>)/м.д. 23.01, 24.58, 27.81, 34.92 (CH<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>, All), 101.78 (C<sup>5</sup>), 117.44 (=CH<sub>2</sub>, All), 127.62 (o-C, Ph), 128.57 (m-C, Ph), 130.01 (p-C, Ph), 130,58 (=CH-, All), 132.45 (и-C, Ph), 136.93 (C<sup>2</sup>), 166.52 (C<sup>3</sup>).

### **2,3-Дифенил-1,4-диаза-спиро[4.5]дека-1,3-диен-1-оксид (224d)**

Получили по общей методике при окислении гидроксиамина **223d** двуокисью свинца. Продукт растерли с сухим эфиром, охладили и отфильтровали. Выход: 84 %. Бесцветные кристаллы, T<sub>пл</sub> 149-151°C. Найдено: С, 78.99; Н, 6.65; N, 9.15 %. Рассчитано для C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O: С, 78,92; Н, 6,62; N, 9,20 %.  $\nu_{\max}$  (KBr)/см<sup>-1</sup> 3068, 3035 (=C-H, Ph), 2948, 2852 (CH<sub>2</sub>), 1603, 1585, 1558, 1519 (C=N, C=C).  $\lambda_{\max}$  (EtOH)/нм 251 (lg ε 4.24), 313 (lg ε 3.84).  $\delta_{\text{H}}$  (200 МГц; CDCl<sub>3</sub>)/м.д. 1.54 (3H, м, CH<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>), 1.92 (5H, м, CH<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>), 2.25 (2H, м, CH<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>), 7.36 (всего 6H, м, п-, м-Н, 2Ph), 7.53 (всего 4H, м, о-Н, 2Ph).  $\delta_{\text{C}}$  (100 МГц; CDCl<sub>3</sub>)/м.д. 23.11 (CH<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>), 24.65 (CH<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>), 35.23 (CH<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>), 102.79 (C<sup>5</sup>), 126.33 (и-C, Ph при C<sup>2</sup>), 128.10 (o-C, Ph при C<sup>3</sup>),

128.35 (о-С, Ph при C<sup>2</sup>), 128.44 (м-С, Ph при C<sup>2</sup>), 129.01 (м-С, Ph при C<sup>3</sup>), 129.68 (п-С, Ph при C<sup>2</sup>), 130.43 (п-С, Ph при C<sup>3</sup>), 132.89 (и-С, Ph при C<sup>3</sup>), 135.44 (C<sup>2</sup>), 166.07 (C<sup>3</sup>).

### 2,2-Диметил-4,5-дифенил-2H-имидазол-1-оксид (224e)

Гидроксиамин **223e** растворили в хлороформе и окислили двуокисью свинца по описанной выше методике. Продукт перекристаллизовали из смеси этилацетат-гексан (1 : 1). Выход: 59 %. Бесцветные кристаллы T<sub>пл</sub> 114-116°C. Найдено: С, 77.37; Н, 6.09; N, 10.61. Рассчитано для C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O: С, 77.25; Н, 6.10; N, 10.60 %.  $\nu_{\max}$  (KBr)/см<sup>-1</sup> 3054 (=C-H, Ph), 2986, 2934 (CH<sub>3</sub>), 1606, 1586, 1563, 1519 (C=N, C=C).  $\lambda_{\max}$  (EtOH)/нм 252 (lg ε 4.23), 314 (lg ε 3.84).  $\delta_{\text{H}}$  (200 МГц; CDCl<sub>3</sub>)/м.д. 1.70 (6H, с, 2 × CH<sub>3</sub> при C<sup>2</sup>), 7.36 (всего 6H, м, п-, м-Н, 2Ph), 7.49 (всего 4H, м, о-Н, 2Ph).  $\delta_{\text{C}}$  (100 МГц; CDCl<sub>3</sub>)/м.д. 24.63 (CH<sub>3</sub> при C<sup>2</sup>), 100.12 (C<sup>2</sup>), 126.20 (и-С, Ph при C<sup>5</sup>), 128.15 (о-С, Ph при C<sup>4</sup>), 128.31 (о-,м-С, Ph при C<sup>5</sup>), 128.95 (м-С, Ph при C<sup>4</sup>), 129.83 (п-С, Ph при C<sup>5</sup>), 130.70 (п-С, Ph при C<sup>4</sup>), 132.45 (и-С, Ph при C<sup>4</sup>), 135.25 (C<sup>5</sup>), 166.20 (C<sup>4</sup>).

### 5-трет-Бутил-2,2-диэтил-4-фенил-2H-имидазол-1-оксид (224f)

Соединение получили согласно общей методике, окисляя гидроксиамин **223f** диоксидом марганца. Перекристаллизовали из гексана. Выход: 97 %. Бесцветные кристаллы, T<sub>пл</sub> 95-97°C. Найдено: С, 74.96; Н, 8.85; N, 10.35 %. Рассчитано для C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O: С, 74.96; Н, 8.88; N, 10.28 %.  $\nu_{\max}$  (KBr)/см<sup>-1</sup> 3029 (=C-H, Ph), 2977, 2959, 2941, 2911, 2879 (CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>), 1568, 1506 (C=N, C=C).  $\lambda_{\max}$  (EtOH)/нм 300 (lg ε 3.85).  $\delta_{\text{H}}$  (400 МГц; CDCl<sub>3</sub>)/м.д. 0.59 (6H, т, J 7.3 Гц, CH<sub>3</sub>, Et), 1.18 (9H, с, CH<sub>3</sub>, *t*-Bu), 2.01, 2.09 (оба 2H, АВ<sub>к</sub>, J<sub>AB</sub> 13.7 Гц, J<sub>к</sub> 7.3 Гц, CH<sub>2</sub>, Et), 7.33 (2H, м, о-Н, Ph), 7.40 (3H, м, п-, м-Н, Ph).  $\delta_{\text{C}}$  (100 МГц; CDCl<sub>3</sub>)/м.д. 6.18 (CH<sub>3</sub>, Et), 26.69 (CH<sub>3</sub>, *t*-Bu), 29.88 (CH<sub>2</sub>, Et), 33.07 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, *t*-Bu), 103.28 (C<sup>2</sup>), 127.50 (о-С, Ph), 128.12 (м-С, Ph), 129.14 (п-С, Ph), 136.52 (и-С, Ph), 147.29 (C<sup>5</sup>), 171.31 (C<sup>4</sup>).

### 2-Метил-3-фенил-1,4-диаза-спиро[4.5]дека-1,3-диен-1-оксид (224g)

Соединение получили согласно общей методике в реакции 2H-имидазола **220d** с метилмагний иодидом. Органический раствор реакционной массы промыли 3% водным раствором сульфита натрия для удаления иода и сушили сульфатом магния. Полученный гидроксиамин без выделения окислили диоксидом свинца. Соединение **224g** перекристаллизовали из гексана. Выход: 93%. Бесцветные кристаллы, T<sub>пл</sub> 75-77°C. Найдено: С, 74.21; Н, 7.48; N, 11.67 %. Рассчитано для C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O: С, 74.35; Н, 7.49; N, 11.56 %;  $\nu_{\max}$  (KBr)/см<sup>-1</sup> 3056 (=C-H, Ph), 2934, 2857 (CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>), 1592, 1565, 1514 (C=N, C=C);  $\lambda_{\max}$  (EtOH)/нм 229 (lg ε 4.03), 273 (lg ε 3.96).  $\delta_{\text{H}}$  (300 МГц; CDCl<sub>3</sub>)/м.д. 1.35 (3H, м, CH<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>), 1.83 (5H, м, CH<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>), 2.13 (2H, м, CH<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>), 2.28 (3H, с, CH<sub>3</sub>, Me), 7.43 (3H, м, п-, м-Н, Ph), 7.71 (2H, м, о-Н, Ph).  $\delta_{\text{C}}$  (75 МГц; CDCl<sub>3</sub>)/м.д.

10.46 (Me), 22.94, 24.51 и 34.63 (CH<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>, 101.56 (C<sup>5</sup>), 127.54 (o-C, Ph), 128.53 (m-C, Ph), 130.53 (p-C, Ph), 135.71 (C<sup>2</sup>), 166.20 (C<sup>3</sup>).

### **2,2,5-Триметил-4-фенил-2H-имидазол-1-оксид (224h)**

Соединение получили согласно общим методикам, описанным выше. В реакции **2,2-диметил-4-фенил-2H-имидазол-1-оксида (220f)** с метилмагний иодидом образовался соответствующий гидроксид, который без выделения окислили диоксидом свинца. Продукт перекристаллизовали из гексана. Спектральные характеристики нитрона **224h** соответствуют литературным данным [202] (приложение 1). Выход: 96 %. Бесцветные кристаллы.

### **2-трет-Бутил-3-фенил-1,4-диаза-спиро[4.5]дека-1,3-диен-1-оксид (224j)**

0.7 М Раствор *трет*-бутилмагний хлорида в 90 мл абсолютированного диэтилового эфира прибавили по каплям при перемешивании к раствору 4 г (0.0175 моль) *2H*-имидазола **220d** в 40 мл сухого ТГФ. Перемешивали 3 ч. Вылили реакционную смесь в холодный раствор 40 мл ледяной уксусной кислоты в 100 мл диэтилового эфира при энергичном перемешивании. Разбавили смесь водой в 2 раза, отделили водную фазу и промыли её 200 мл раствора карбоната натрия с рН 9-10. Экстракт сушили сульфатом магния, затем прибавили 23 г (0.264 моль) диоксида марганца и перемешивали 2 ч. Отфильтровали осадок, фильтрат упарили при пониженном давлении. Остаток растерли с гексаном, образовавшийся осадок отфильтровали. Выход: 3.5 г (70 %). Бесцветные кристаллы, T<sub>пл</sub> 136-138 °С (гексан). Найдено: С, 76.01; Н, 8.54; N, 9.84 %. Рассчитано для C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O: С, 76,02; Н, 8,51; N, 9,85 %.  $\nu_{\max}$  (KBr)/см<sup>-1</sup> 3047, 3030 (=C-H, Ph), 2980, 2937, 2865, 2847 (CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>), 1560, 1505 (C=N, C=C).  $\lambda_{\max}$  (EtOH)/нм 297 (lg ε 3.85).  $\delta_{\text{H}}$  (300 МГц; CDCl<sub>3</sub>)/м.д. 1.17 (9H, с, 3 × CH<sub>3</sub>, t-Bu), 1.38 (3H, м, CH<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>), 1.87 (5H, м, CH<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>), 2.13 (2H, м, CH<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>), 7.35 (2H, м, o-H, Ph), 7.41 (3H, м, m-, p-H, Ph).  $\delta_{\text{C}}$  (75 МГц; CDCl<sub>3</sub>)/м.д. 23.09, 24.72, 35.42 (CH<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>), 26.91 (CH<sub>3</sub>, t-Bu), 32.86 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 101.33 (C<sup>5</sup>), 127.77 (o-C, Ph), 128.25 (m-C, Ph), 129.17 (p-C, Ph), 136.71 (и-C, Ph), 144.50 (C<sup>2</sup>), 169.00 (C<sup>3</sup>).

### **2-трет-Бутил-1-трет-бутокси-3-фенил-1,4-диаза-спиро[4.5]дека-3-ен (227)**

Фильтрат, оставшийся после выделения *2H*-имидазола **224j**, упарили при пониженном давлении, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем, элюент – эфир : гексан = 1 : 8. Выход: 0.1 г (1.67 %). Бесцветные кристаллы, T<sub>пл</sub> 88-90 °С. Найдено: С, 77.08; Н, 10.33; N, 8.04 %. Рассчитано для C<sub>22</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O: С, 77.14; Н, 10.01; N, 8.18 %.  $\nu_{\max}$  (KBr)/см<sup>-1</sup> 3057 (=C-H), 2973, 2937, 2854 (CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>), 1617, 1576 (C=N, C=C).  $\lambda_{\max}$  (EtOH)/нм 238 (lg ε 4.02).  $\delta_{\text{H}}$  (300 МГц; CDCl<sub>3</sub>)/м.д. 1.02 (9H, с, 3 × CH<sub>3</sub>, t-Bu-C<sup>2</sup>), 1.29 (9H, с, 3 × CH<sub>3</sub>, t-Bu-O), 1.36 (1H, м, CH<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>), 1.72 (7H, м, CH<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>), 2.01 (2H, м, CH<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>), 4.52 (1H, с, H-C<sup>2</sup>), 7.38 (3H, м, p-, m-H, Ph),

7.71 (2H, м, о-Н, Ph).  $\delta_C$  (75 МГц;  $CDCl_3$ )/м.д. 23.31, 24.55, 28.19, 34.04, 37.25 ( $CH_2$ ,  $(CH_2)_5$ ), 28.19 ( $CH_3$ , t-Bu- $C^2$ ), 30.92 ( $CH_3$ , t-Bu-O), 34.61 ( $\underline{C}(CH_3)_3$ ,  $C_2$ -t-Bu), 77.56 ( $\underline{C}(CH_3)_3$ , O-t-Bu), 87.82 ( $C^2$ ), 98.20 ( $C^5$ ), 128.03 (о-С, Ph), 128.41 (м-С, Ph), 129.34 (п-С, Ph), 136.93 (и-С, Ph), 169.94 ( $C^3$ ).

**Взаимодействие 3-(4-хлорфенил)-1,4-диаза-спиро[4.5]дека-1,3-диен-1-оксида (220e) с (2-(1,3-диоксолан-2-ил)этил)магний бромидом**

(2-(1,3-диоксолан-2-ил)этил)магний бромид получили методом сопровождения по аналогии с методикой, описанной в [147]. Для этого к 1.64 г (0.068 моль) магниевой стружки в 23 мл сухого ТГФ прибавили смесь 3.4 мл (0.03 моль) 2-(2-бромэтил)-1,3-диоксолана, 2.6 мл (0.03 моль) дибромэтана и 4.5 мл сухого ТГФ. Нагревали 20 минут после окончания прибавления. К раствору магнийорганического соединения прилили по каплям раствор 4 г (0.015 моль) 2H-имидазола **220e** в 25 мл сухого ТГФ. Перемешивали, поддерживая кипение растворителя, еще 2 суток. Вылили смесь в 100 мл насыщенного раствора хлорида аммония, органическую фазу отделили, водную фазу, экстрагировали диэтиловым эфиром (3 раза по 20 мл). Экстракты объединили, сушили сульфатом магния, осушитель отфильтровали, растворитель удалили при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем, элюент - диэтиловый эфир : гексан = 1.5 : 1. В результате было выделено 2 новых соединения (**2-(2-(1,3-диоксолан-2-ил)этил)-3-(4-хлорфенил)-1,4-диаза-спиро[4.5]дека-1,3-диен-1-оксид (224i)** и **3,3'-бис-(4-хлорфенил)-2,2'-би-(1,4-диаза-спиро[4.5]децил)-1,3,1',3'-тетраен (228)**) и исходный имидазол **220e**.

**2-(2-(1,3-Диоксолан-2-ил)этил)-3-(4-хлорфенил)-1,4-диаза-спиро[4.5]дека-1,3-диен-1-оксид (224i)**

Выход: 0.3 г (5.4 %). Желтое масло. Найдено: С, 62.52; Н, 6.29; Cl 10.00; N, 7.35 %. Рассчитано для  $C_{19}H_{23}ClN_2O_3$ : С, 62.89; Н, 6.39; Cl, 9.77; N, 7.72 %.  $\nu_{max}$  (в тонком слое)/ $cm^{-1}$  3076 (=C-H), 2937, 2859 ( $CH_2$ ), 1600, 1585, 1558, 1514 (C=N, C=C).  $\lambda_{max}$  (EtOH)/нм 297 (lg  $\epsilon$  4.06).  $\delta_H$  (400 МГц;  $CDCl_3$ )/м.д. 1.34 (3H, м,  $CH_2$ ,  $(CH_2)_5$ ), 1.85 (5H, м,  $CH_2$ ,  $(CH_2)_5$ ), 2.11 (2H, м,  $CH_2$ ,  $(CH_2)_5$ ), 1.93 (2H, дт,  $J_d$  4 Гц,  $J_r$  8 Гц,  $CH_2$ ,  $CH-CH_2$ ), 2.82 (2H, т,  $J$  8 Гц,  $CH_2-C=N$ ), 3.72 (4H, м,  $OCH_2-CH_2O$ ), 4.79 (1H, т,  $J$  4 Гц, CH), 7.42, 7.70 (оба 2H, AA'BB',  $J$  8.5 Гц, Ar).  $\delta_C$  (100 МГц;  $CDCl_3$ )/м.д. 18.17 ( $\underline{CH}_2-C=$ ), 23.01, 24.62, 34.64 ( $CH_2$ ,  $(CH_2)_5$ ), 28.24 ( $\underline{CH}_2-CH$ ), 64.71 ( $OCH_2$ ), 101.24 ( $C^5$ ), 102.98 (CH), 128.86 (о-С, Ar), 129.00 (м-С, Ar), 131.34 (и-С, Ar), 138.68 (Cl-С, Ar), 136.69 ( $C^2$ ), 165.50 ( $C^3$ ).

**3,3'-бис-(4-Хлорфенил)-2,2'-би-(1,4-диаза-спиро[4.5]децил)-1,3,1',3'-тетраен (228)**

Выход: 0.08 г (1.1 %). Бесцветные кристаллы,  $T_{пл}$  177-179 °С. Найдено: С, 68.16; Н, 5.82;

Cl 14,23; N, 11.26. Рассчитано для  $C_{28}H_{28}Cl_2N_4$ : C, 68,43; H, 5,74; Cl, 14,43; N, 11,40 %.  $\nu_{\max}$  (KBr)/ $cm^{-1}$  3059 (=C-H, Ar), 2936, 2854 ( $CH_2$ ), 1603, 1567, 1530 (C=N, C=C).  $\lambda_{\max}$  (EtOH)/нм 275 ( $lg \epsilon$  4.17).  $\delta_H$  (400 МГц;  $CDCl_3$ )/м.д. 1.82 (10H, м,  $CH_2$ ,  $(CH_2)_5$ ), 7.24, 7.52 (оба 2H, AA'BB', J 8.5 Гц, Ar).  $\delta_C$  (100 МГц;  $CDCl_3$ )/м.д. 23.75, 25.32, 33.82 ( $CH_2$ ,  $(CH_2)_5$ ), 106.64 ( $C^5$ ), 128.35 (o-C, Ar), 129.88 (и-C, Ar), 130.00 (м-C, Ar), 136.61 (C-Cl), 159.24 ( $C^2$ ), 161.95 ( $C^3$ ). M/z. Найдено: 490.17123. Вычислено для  $C_{28}H_{28}Cl_2N_4$ : 490,16909.

### **2,2-Диэтил-3-фенил-1,4-диаза-спиро[4.5]дека-3-ен-1-оксил (229a)**

К раствору 1.6 г (0.0063 моль) имидазола **223a** в 10 мл сухого диэтилового эфира прибавили по каплям 35 мл 1 М раствора этилмагний бромид в абсолютном диэтиловом эфире (6-ти кратный мольный избыток). Перемешивали 30 минут, затем осторожно прилили воду до образования вязкой неорганической массы. Органический раствор отделили, неорганическую массу промыли диэтиловым эфиром. Объединённые эфирные экстракты сушили сульфатом магния и окислили диоксидом марганца по общей методике. Окислитель отфильтровали, растворитель удалили при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем, элюент – диэтиловый эфир : гексан = 1 : 4. Выход: 0.54 г (30 %). Крупные желтые кристаллы,  $T_{пл}$  97-99°C (гексан). Найдено: C, 75.36; H, 8.61; N, 9.68 %. Рассчитано для  $C_{18}H_{25}N_2O$ : C, 75.75; H, 8.83; N, 9.82 %.  $\nu_{\max}$  (KBr)/ $cm^{-1}$  3060, 3024 (H-C=, Ph), 2978, 2962, 2933, 2856 ( $CH_3$ ,  $CH_2$ ), 1598, 1571 (C=N, C=C).  $\lambda_{\max}$  (EtOH)/нм 245 ( $lg \epsilon$  4.19).

Аналогичным образом получили **4-фенил-2,2,5,5-тетраэтил-2,5-дигидро-имидазол-1-оксил (229b)**.

Для очистки полученного радикала его хроматографировали на колонке с силикагелем, элюент - метил-*трет*-бутиловый эфир : гексан = 1 : 4. Выход: 50 %. Оранжевое масло. Найдено: C, 75.48; H, 9.16; N, 9.98 %. Рассчитано для  $C_{17}H_{25}N_2O$ : C, 74.68; H, 9.22; N, 10.25 %.  $\nu_{\max}$  (в тонком слое)/ $cm^{-1}$  3059 (H-C=, Ph), 2972, 2939, 2880 ( $CH_3$ ,  $CH_2$ ), 1601, 1572 (C=N, C=C).  $\lambda_{\max}$  (EtOH)/нм 244 ( $lg \epsilon$  4.11).

**Синтез 3-фенил-2,2-диэтил-1,4-диаза-спиро[4.5]дека-3-ен-1-оксила (26a) без выделения промежуточных продуктов**

20 мл 1.0 М раствора этилмагний бромид в абсолютном диэтиловом эфире прибавили по каплям к раствору 2 г (0.0088 моль) **220d** в 20 мл сухого ТГФ. Перемешивали 30 минут, затем вылили реакционную смесь в охлажденный до 0- -10°C раствор, состоящий из 14 мл ледяной уксусной кислоты и 65 мл эфира и, при энергичном перемешивании, прилили 200 мл воды. Органическую фазу отделили, водную – экстрагировали диэтиловым эфиром (3 раза по

30 мл). Объединённые экстракты промыли водным раствором карбоната натрия с рН 9 (200 мл), сушили сульфатом магния. Перемешивали с 17 г (0.195 моль) диоксида марганца в течение 1 ч., после чего окислитель отфильтровали, растворитель удалили при пониженном давлении. Полученную массу растворили в 30 мл абсолютного эфира и прибавили к этому раствору по каплям при перемешивании 50 мл 1.0 М раствора этилмагний бромида в абсолютированном диэтиловом эфире. Перемешивали 1 ч, затем прибавили 200 мл насыщенного водного раствора хлорида аммония до образования жидкой водной фазы. Органическую фазу отделили, водную экстрагировали диэтиловым эфиром (3 раза по 50 мл). Объединённые эфирные экстракты сушили сульфатом магния. Перемешивали с 12 г (0.138 моль) диоксида марганца 1 ч. Окислитель отфильтровали, растворитель удалили при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем, элюент – хлороформ : гексан = 1 : 2. Выход 1 г (40 %).

### Получение 2-метил-2,3-дифенил-1,4-диаза-спиро[4.5]дека-3-ен-1-оксила (230a)

#### Метод А

Метилнитрон **224g** (2.8 г, 11.6 ммоль) обработали 1.0 М раствором фенилмагний бромида (70 мл) в соответствии с общей методикой. После обработки реакционной смеси остаток растворили в 20 мл хлороформа и перемешивали с 15.5 г диоксида марганца 1ч. Окислитель отфильтровали, растворитель удалили при пониженном давлении. Остаток перекристаллизовали из гексана. Выход нитроксильного радикала **230a**: 1.37г (37 %). Желтые кристаллы,  $T_{пл}$  161-163°C. Найдено: С, 78.80; Н, 7.29; N, 8.76 %. Рассчитано для  $C_{21}H_{23}N_2O$ : С, 78.96; Н, 7.26; N, 8.77 %.  $\nu_{max}$  (KBr)/ $cm^{-1}$  3067, 3031 (H-C=, Ph), 2997, 2977, 2938, 2923, 2857 (CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>), 1597, 1570 (C=N, C=C).  $\lambda_{max}$  (EtOH)/нм 249 (lg  $\epsilon$  4.61).

#### Метод В

Реакцию провели по общей методике. После прибавления метилмагний иодида к раствору фенилнитрона **224d** реакционную смесь кипятили с обратным холодильником при перемешивании еще 10 ч. После обработки реакционной смеси, остаток растворили в хлороформе. Раствор промыли 3% водным раствором сульфита натрия для удаления йода, высушили над сульфатом магния и окислили диоксидом марганца по общей методике. Полученную массу хроматографировали на колонке с силикагелем, элюент - хлороформ : гексан = 1 : 1. В результате, помимо НР **230a** (Выход: 40 %) был выделен **2,3-дифенил-1,4-диаза-спиро[4.5]дека-1,3-диен (231)** (Выход: 20 %). Бесцветные кристаллы,  $T_{пл}$  102-104°C. Найдено: С, 83,06; Н, 6,97; N, 9,63 %. Рассчитано для  $C_{20}H_{20}N_2$ : С, 83.30; Н, 6.99; N, 9.71 %.  $\nu_{max}$  (KBr)/ $cm^{-1}$  3065 (=C-H, Ph), 2928, 2846 (CH<sub>2</sub>), 1606, 1552 (C=N, C=C).  $\lambda_{max}$  (EtOH)/нм 263 (lg  $\epsilon$  4.02).  $\delta_H$  (300 МГц; CDCl<sub>3</sub>)/м.д. 1.73 (2H, м,

CH<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>), 1.82 (3H, м, CH<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>), 1.96 (5H, м, CH<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>), 7.27 (всего 6H, м, п-, м-Н, 2Ph), 7.50 (всего 4H, м, о-Н, 2Ph). δ<sub>C</sub> (75 МГц; CDCl<sub>3</sub>)/м.д. 23.69 (CH<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>), 25.27 (CH<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>), 34.29 (CH<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>), 103.65 (C<sup>5</sup>), 127.83 (о-С, Ph), 128.44 (м-С, Ph), 129.51 (п-С, Ph), 132.69 (и-С, Ph), 163.56 (C<sup>2</sup>, C<sup>3</sup>).

### Метод С

К 20 мл 0.8 М раствора метиллития, приготовленного по известной методике [153], в атмосфере аргона прибавили по каплям раствор 2 г (6.6 ммоль) фенилнитрона **224d** в 20 мл сухого бензола. Реакционную смесь перемешивали под аргоном в течение 12 ч, затем осторожно разложили водой. Водную фазу отделили и экстрагировали эфиром 2 раза × 3 мл. Объединенный органический экстракт промыли 2 раза 3% раствором сульфита натрия (по 20 мл), сушили сульфатом магния и затем окислили в присутствии 12 г диоксида марганца по общей методике. НР **230a** перекристаллизовали из гексана. Выход: 1.8 г (87 %).

### Получение 2,2,5-триметил-4,5-дифенил-2,5-дигидро-имидазол-1-оксила (**230b**)

#### Метод А

Соединение получили согласно общей методике. В реакции фенилнитрона **224e** с метилмагний иодидом образовался соответствующий гидроксиамин, который без выделения окислили диоксидом марганца. Раствор продукта промыли 3% водным раствором сульфита натрия для удаления иода и сушили над сульфатом магния. Растворитель удалили при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем, элюент: хлороформ: гексан = 3 : 2. Перекристаллизовали из гексана. Выход: 60 %. Желтые кристаллы T<sub>пл</sub> 128-132°C. Найдено: С, 77.72; Н, 6.82; N, 10.12 %. Рассчитано для C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O•: С, 77.39; Н, 6.86; N, 10.03 %. ν<sub>max</sub> (KBr)/см<sup>-1</sup> 3065, 3032 (H-C=, Ph), 2982, 2932 (CH<sub>3</sub>), 1599, 1572 (C=N, C=C). λ<sub>max</sub> (EtOH)/нм 248 (lg ε 4.20).

#### Метод В

Аналогичным образом метилнитрон **224h** обработали фенилмагний бромидом, в результате чего образовался соответствующий гидроксиамин, который без выделения окислили диоксидом марганца. Выделение и очистку нитроксильного радикала **230b** провели аналогично описанному в методе А. Выход: 42%.

**Взаимодействие 2-трет-бутил-3-фенил-1,4-диаза-спиро[4.5]дека-1,3-диен-1-оксида (224j) с этилмагний бромидом**

К раствору 0.8 г (0.028 моль) 2H-имидазола **224j** в 15 мл сухого ТГФ прибавили по каплям

20 мл 1.0 М раствора этилмагний бромида в абсолютном диэтиловом эфире. Перемешивали 2 ч при комнатной температуре и еще 4 ч при кипячении. Затем дали реакционной массе остыть до комнатной температуры и прибавили воду до образования вязкой неорганической фазы. Органическую фазу отделили, неорганическую массу промыли диэтиловым эфиром (2 раза × 10 мл). Объединённые эфирные экстракты сушили сульфатом магния, осушитель отфильтровали, растворитель отогнали на ротационном испарителе. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем, элюент – хлороформ : гексан = 2 : 1. В результате было выделено 2 новых соединения: **2-трет-бутил-3-фенил-1,4-диаза-спиро[4.5]дека-1,3-диен (232)** и **2-трет-бутил-3-фенил-2-этил-1,4-диаза-спиро[4.5]дека-3-ен-1-оксил (233)**.

#### **2-трет-Бутил-3-фенил-1,4-диаза-спиро[4.5]дека-1,3-диен (232)**

Выход: 0.43 г (57 %) Бесцветные кристаллы,  $T_{пл}$  90-93°C. Найдено: С, 80.57; Н, 9.03; N, 10.46 %. Рассчитано для  $C_{18}H_{24}N_2$ : С, 80.55; Н, 9.01; N, 10.44 %.  $\nu_{max}$  (KBr)/ $cm^{-1}$  3061, 3028 (=C-H, Ph), 2969, 2935, 2857 (CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>), 1572, 1552 (C=N, C=C).  $\lambda_{max}$  (EtOH)/ $\eta_{мд}$  254 (lg  $\epsilon$  3.19).  $\delta_H$  (400 МГц; CDCl<sub>3</sub>)/м.д. 1.14 (9H, с, 3 × CH<sub>3</sub>, *t*-Bu), 1.47 (2H, м, CH<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>), 1.65 (3H, м, CH<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>), 1.85 (5H, м, CH<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>), Ph: 7.33 (2H, м, *o*-H, Ph), 7.37 (3H, м, *p*-, *m*-H, Ph).  $\delta_C$  (75 МГц; CDCl<sub>3</sub>)/м.д. 24,05, 25.62, 34,53 (CH<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>), 28.76 (CH<sub>3</sub>, *t*-Bu), 34.83 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 101.86 (C<sup>5</sup>), 128.13 (*o*-, *m*-C, Ph), 128.59 (*p*-C, Ph), 136.94 (*i*-C, Ar), 166.60 (C<sup>2</sup>), 172.82 (C<sup>3</sup>).

#### **2-трет-Бутил-3-фенил-2-этил-1,4-диаза-спиро[4.5]дека-3-ен-1-оксил (233)**

Выход: 0.32 г (36.5 %) Желтые кристаллы,  $T_{пл}$  77-79°C. Найдено: С, 76.90; Н, 9.44; N, 8.92 %. Рассчитано для  $C_{20}H_{29}N_2O$ : С, 76.63; Н, 9.33; N, 8.94 %.  $\nu_{max}$  (KBr)/ $cm^{-1}$  3058 (=C-H, Ph), 2937, 2859 (CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>), 1599, 1573 (C=N, C=C).  $\lambda_{max}$  (EtOH)/ $\eta_{мд}$  236 (lg  $\epsilon$  4.08).

#### **2-трет-Бутил-2-бутил-3-фенил-1,4-диаза-спиро[4.5]дека-3-ен-1-оксил (234)**

К 40 мл 1.85 М раствора бутиллития в сухом гексане прибавили по каплям при перемешивании в атмосфере аргона раствор 3.7 г (0.013 моль) 2*H*-имидазола **224j** в 20 мл сухого бензола. Перемешивали 1 ч. Прилили воду до растворения неорганического осадка (220 мл). Органическую фазу отделили, водную экстрагировали эфиром (2 раза по 15 мл). Экстракт объединили с органической фазой, сушили сульфатом магния, затем осушитель отфильтровали. Фильтрат барботировали воздухом в течение 12 ч, после чего растворитель удалили при пониженном давлении. Остаток растерли с гексаном, охладили и образовавшийся осадок отфильтровали. Выход: 3.69 (83 %). Желтые кристаллы,  $T_{пл}$  107-109°C. Найдено: С, 76.97; Н, 9.30; N, 8.20. Рассчитано для  $C_{22}H_{33}N_2O$ : С, 77.37; Н, 9.74; N, 8.20 %.  $\nu_{max}$  (KBr)/ $cm^{-1}$  3055 (=C-H, Ph), 2969, 2937, 2862, 2852 (CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>), 1573, 1594 (C=N, C=C).  $\lambda_{max}$  (EtOH)/ $\eta_{мд}$  237 (lg  $\epsilon$  4.07).



**Взаимодействие 5-трет-бутил-2,2-диэтил-4-фенил-2H-имидазол-1-оксида (224f) с бутиллитием**

Реакцию провели в атмосфере аргона. К смеси 13 мл 2.6 М раствора бутиллития в толуоле и 10 мл сухого бензола прибавили по каплям раствор 1.5 г (5.5 ммоль) 2H-имидазол-1-оксида **224f** в 15 мл сухого бензола. Через 4 ч к реакционной массе осторожно прилили воду до формирования органического и водного слоев, после чего продолжили энергично перемешивать еще 2 ч. Затем органический слой отделили, водный – экстрагировали диэтиловым эфиром (1 раз, 20 мл). Объединенный экстракт сушили сульфатом магния, растворитель удалили при пониженном давлении. 0.3 г полученного остатка хроматографировали на пластине с окисью алюминия, элюент: этилацетат - гексан (1 : 8). В результате хроматографии были выделены 2 продукта: **5-трет-бутил-5-бутил-4-фенил-2,2-диэтил-2,5-дигидро-имидазол (235)** и **4-трет-бутил-5-бутил-5-фенил-2,2-диэтил-2,5-дигидроимидазол-3-оксид (236)**. Для дальнейшей очистки соединение **235** хроматографировали на пластине с окисью алюминия, элюент: этилацетат : гексан = 1 : 100, а соединение **236** перекристаллизовали из гексана.

**5-трет-Бутил-5-бутил-4-фенил-2,2-диэтил-2,5-дигидроимидазол (235)**

Выход: 95 мг (36 %). Бесцветное масло. Найдено: С, 80.56; Н, 11.12; N, 8.58 %. Рассчитано для  $C_{21}H_{34}N_2$ : С, 80.20; Н, 10.90; N, 8.91 %.  $\nu_{max}$  (в тонком слое)/ $cm^{-1}$  3369 (N-H), 3060 (=C-H, Ph), 2961, 2874 (CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>), 1623 (C=N). в УФ-спектре поглощения не наблюдается.  $\delta_H^1$  (600 МГц; CDCl<sub>3</sub>)/м.д. 0.97 (3H, т, J 7.3 Гц, CH<sub>3</sub>, Bu), 0.95, 1.02 (оба 3H, т, J 7.5 Гц, CH<sub>3</sub>, Et), 0.98 (9H, с, CH<sub>3</sub>, *t*-Bu), 1.40, 1.44 (2H, АВ<sub>6</sub>, J<sub>AB</sub> 13.0 Гц, J<sub>6</sub> 7.3 Гц, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, Bu), 1.56 (2H, м, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, Bu), 1.76 (1H, м, CH<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>, Bu), 2.40 (1H, ддд, J<sub>1</sub> 14.0 Гц, J<sub>2</sub> 11.2 Гц, J<sub>3</sub> 4.3 Гц, CH<sub>2</sub>-C<sup>5</sup>, Bu), 1.46, 1.75 (2H, АВ<sub>к</sub>, J<sub>AB</sub> 13.0 Гц, J<sub>к</sub> 7.5 Гц, CH<sub>2</sub>, Et), 1.74, 1.82 (2H, АВ<sub>к</sub>, J<sub>AB</sub> 14.2 Гц, J<sub>к</sub> 7.5 Гц, CH<sub>2</sub>, Et), 1.91 (1H, уш. с, N-H), 7.20 (1H, м, *n*-H, Ph), 7.29 (2H, м, *m*-H, Ph), 7.34 (2H, м, *o*-H, Ph).  $\delta_C$  (100 МГц; CDCl<sub>3</sub>)/м.д. 8.90, 8.97 (CH<sub>3</sub>, Et), 14.10 (CH<sub>3</sub>, Bu), 23.22, 27.58, 32.01, 32.27, 36.45 (CH<sub>2</sub>, Et, Bu), 30.71 (CH<sub>3</sub>, *t*-Bu), 36.06 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, *t*-Bu), 78.19 (C<sup>5</sup>), 91.46 (C<sup>2</sup>), 126.73 (*n*-C, Ph), 127.46 (*o*-C, Ph), 128.12 (*m*-C, Ph), 145.03 (*u*-C, Ph), 180.98 (C<sup>4</sup>).

**4-трет-Бутил-5-бутил-5-фенил-2,2-диэтил-2,5-дигидроимидазол-3-оксид (236)**

Выход: 50 мг (18 %). Бесцветные кристаллы, T<sub>пл</sub> 79-81°C (гексан). Найдено: С, 76.53; Н, 10.68; N, 8.48 %. Рассчитано для  $C_{21}H_{34}N_2O$ : С, 76.31; Н, 10.37; N, 8.48 %.  $\nu_{max}$  (KBr)/ $cm^{-1}$  3339 (N-H), 3092, 3070 (=C-H, Ph), 2955, 2873 (CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>), 1551 (C=N).  $\lambda_{max}$  (EtOH)/нм 240 (lg ε 4.08).  $\delta_H$  (400 МГц; CDCl<sub>3</sub>)/м.д. 0.97, 0.98 (оба 3H, т, J 7.5 Гц, CH<sub>3</sub>, Et), 0.99 (3H, т, J 7.3 Гц, CH<sub>3</sub>, Bu),

<sup>1</sup> Отнесение сигналов сделано на основе Н-Н корреляционного спектра (H<sup>1</sup> cosy), см. приложение 2

1.14 (9H, c, CH<sub>3</sub>, *t*-Bu), 1.43, 1.49 (2H, AB<sub>6</sub>, J<sub>AB</sub> 14.0 Гц, J<sub>6</sub> 7.4 Гц, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, Bu), 1.64, 1.77 (оба 1H, м, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, Bu), 1.86 (1H, м, CH<sub>2</sub>-C<sup>5</sup>, Bu), 2.39 (1H, ддд, J<sub>1</sub> 14.3 Гц, J<sub>2</sub> 11.2 Гц, J<sub>3</sub> 3.7 Гц, CH<sub>2</sub>-C<sup>5</sup>, Bu), 1.69, 1.87 (2H, AB<sub>K</sub>, J<sub>AB</sub> 13.8 Гц, J<sub>K</sub> 7.5 Гц, CH<sub>2</sub>, Et), 1.92, 2.03 (2H, AB<sub>K</sub>, J<sub>AB</sub> 13.7 Гц, J<sub>K</sub> 7.5 Гц, CH<sub>2</sub>, Et), 2.14 (1H, уш. с, N-H), 7.27 (1H, м, *n*-H, Ph), 7.35 (2H, м, *m*-H, Ph), 7.38 (2H, м, *o*-H, Ph). δ<sub>C</sub> (100 МГц; CDCl<sub>3</sub>)/м.д. 8.16, 8.20 (CH<sub>3</sub>, Et), 14.06 (CH<sub>3</sub>, Bu), 23.03, 27.65, 28.60, 31.12, 37.24 (CH<sub>2</sub>, Et, Bu), 25.68 (CH<sub>3</sub>, *t*-Bu), 33.76 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, *t*-Bu), 71.06 (C<sup>5</sup>), 92.25 (C<sup>2</sup>), 127.10 (*o*-C, Ph), 127.63 (*n*-C, Ph), 128.52 (*m*-C, Ph), 145.08 (*u*-C, Ph), 151.62 (C<sup>4</sup>).

## 8.2 Синтез пространственно затрудненных нитроксильных радикалов ряда имидазолидина

### 1-Гидрокси-2,2,4-триметил-5,5-диэтил-2,5-дигидроимидазол (239)

Синтезировали по аналогии с литературной методикой [10]. 10 г (0.055 моль) 3-гидроксиамино-3-этилпентанона-2 гидрохлорида (**115**), 14.4 г (0.187 моль) ацетата аммония и 14.4 мл (0.360 моль) метанола продували аргоном в течение 20 минут при перемешивании. Затем к смеси прилили 43 мл (0.593 моль) ацетона и оставили в атмосфере аргона еще на 12 ч. Затем реакционную смесь упарили при пониженном давлении вдвое и разбавили 50 мл воды, охлажденной до 3-5°C. Выпавший осадок отфильтровали и высушили на воздухе. Выход 6.8 г (67 %) бесцветные кристаллы,  $T_{пл}$  114-118°C (гексан). Найдено: С, 65.04; Н, 10.57; N, 15.37 %. Вычислено для  $C_{10}H_{20}N_2O$ : С, 65.18; Н, 10.94; N, 15.20 %.  $\nu_{max}$  (KBr)/ $cm^{-1}$  3172 (уш., OH), 2979, 2925, 2880 ( $CH_3$ ,  $CH_2$ ), 1661 ( $C=N$ ). в УФ-спектре поглощения не наблюдается.  $\delta_H$  (400 МГц;  $CDCl_3$ )/м.д. 0.85 (6 H, м, J 7.2 Гц, 2  $\times$   $CH_3$ , Et), 1.37 (6H, с, 2  $\times$   $CH_3$ ,  $(H_3C)_2C$ ), 1.58, 1.70 (оба 2 H, АВ<sub>к</sub>, J<sub>AB</sub> 14 Гц, J<sub>к</sub> 7.2 Гц, 2  $\times$   $CH_2$ , Et), 1.86 (3 H, с,  $CH_3C=N$ ), 6.65 (1 H, уш. с, OH).  $\delta_C$  (100 МГц;  $CDCl_3$ )/м.д. 5.34 ( $CH_3$ , Et), 12.78 ( $CH_3-C=N$ ), 22.52 ( $CH_2$ , Et), 23.60 ( $(H_3C)_2C$ ), 75.51 ( $C^5$ ), 86.49 ( $C^2$ ), 167.97 ( $C^3$ ).

### 2,2,4-Триметил-5,5-диэтил-2,5-дигидроимидазол-1-оксил (238)

Гидроксиамин **239** окислили в НР **238** диоксидом марганца согласно общей методике окисления 1-гидрокси-2,5-дигидроимидазолов за 30 мин. Для очистки полученный продукт хроматографировали на колонке с силикагелем, элюент диэтиловый эфир - гексан = 1 : 20. Выход: 90 %. Оранжевое масло. Найдено: С, 65.92, Н, 10.73; N, 14.93 %. Вычислено для  $C_{13}H_{21}N_2$ : С, 65.54; Н, 10.45; N, 15.29 %.  $\nu_{max}$  (KBr)/ $cm^{-1}$  2979, 2930, 2880 ( $CH_3$ ,  $CH_2$ ), 1638 ( $C=N$ ).  $m/z$ : Найдено: 183.14892. Вычислено для  $C_{10}H_{19}N_2O$ : 183.14973.

### 3-Метил-4-фенил-2,2,5,5-тетраэтилимидазолидин-1-оксил (237с)

К раствору 0.37 г (0.0014 моль) **229b** в сухом диэтиловом эфире прилили 0.38 мл (0.0040 моль) диметилсульфата и оставили на 15 минут. Раствор профильтровали, эфир отогнали на ротационном испарителе. Температуру бани повысили до 50°C и продолжали перемешивание в вакууме на ротационном испарителе, контролируя ход реакции с помощью ТСХ (Sorbfil, элюент эфир-гексан 1:5). После исчезновения исходного соединения - через сутки - несколько раз промыли массу эфиром. Т.к. растирание массы с сухим эфиром не привело к кристаллизации,

её растворили в этаноле (20 мл) охладили до 0°C и к холодному раствору при перемешивании несколькими порциями прибавили боргидрид натрия (0.17 г, 0.0044 моль). Через 1 ч спирт удалили при пониженном давлении и прилили воду до растворения остатков неорганического осадка. Водный раствор экстрагировали диэтиловым эфиром (3 раза по 10мл), экстракт сушили карбонатом натрия, осушитель отфильтровали, эфир удалили при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем, элюент метил-*трет*-бутиловый эфир : гексан = 1 : 8. Выход: 0.14 г (36 %). Желтое масло. Найдено: С, 73.99; Н, 9.87; N, 9.34 %. Рассчитано для C<sub>18</sub>H<sub>29</sub>N<sub>2</sub>O•: С, 74.69; Н, 10.10; N, 9,68 %.  $\nu_{\max}$  (в тонком слое)/см<sup>-1</sup> 3088, 3063, 3028 (Н-С=, Ph), 2969, 2937, 2880, 2856 (CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>), 2800 (CH<sub>3</sub>-N).

#### 4-Метил-2,2-диэтил-3-фенил-1,4-диаза-спиро[4.5]декан-1-оксил (237d)

К 0.38 г (0.0013 моль) имидазолинового радикала **229a** прилили 4 мл (0.032 моль) диметилсульфата и перемешивали при нагревании (~ 60°C) в течение 3 суток. Реакционную массу вылили на чашку Петри и оставили до высыхания. Остаток растворили в 20 мл этанола, присыпали к раствору гидрокарбонат натрия до рН 6-7, затем присыпали несколькими порциями 0.2 г (0.0053 моль) боргидрида натрия, перемешивали 20 мин. Спирт удалили при пониженном давлении, остаток растворили в 250 мл воды и экстрагировали эфиром (3 раза по 20 мл). Экстракт сушили карбонатом натрия, осушитель отфильтровали, растворитель удалили при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем, элюент – гексан. Выход: 0.07 г (17.5 %). Желтое масло. Найдено: С, 75.43; Н, 9.69; N, 9.67 %. Рассчитано для C<sub>19</sub>H<sub>29</sub>N<sub>2</sub>O•: С, 75.70; Н, 9.70; N, 9.29 %.  $\nu_{\max}$  (в тонком слое)/см<sup>-1</sup> 3063, 3028 (=С-Н, Ph), 2935, 2852, (CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>), 2799 (N-CH<sub>3</sub>). в УФ-спектрах поглощения не наблюдается.

#### 2,2,3,4-Тетраметил-5,5-диэтилимидазолидин-1-оксил (237a) [90]

К раствору имидазолина 0.5 г (2.7 ммоль) **238** в 3 мл сухого диэтилового эфира прибавили 0.5 г (4 ммоль) диметилсульфата. Раствору дали постоять 30 мин при комнатной температуре, а затем профильтровали, фильтрат упарили при пониженном давлении. Остаток нагревали до 50°C при пониженном давлении в течение 30 мин, после чего растерли с диэтиловым эфиром. Образовавшийся желтый кристаллический осадок четвертичной соли отфильтровали и растворили в 5 мл этанола. К полученному раствору присыпали 0.15 г (4 ммоль) боргидрида натрия и перемешивали 1 ч. Затем этанол удалили при пониженном давлении, остаток растворили в 2 мл воды и экстрагировали диэтиловым эфиром (3 раз × 2 мл). Экстракт сушили карбонатом натрия, осушитель отфильтровали, а фильтрат упарили при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем, элюент: диэтиловый эфир - гексан = 1 : 20. Выход: 0.48 г(90 %). Желтое масло. Найдено: С, 66.64, Н, 11.63; N, 13.98 %. Вычислено для: C<sub>11</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O: С, 66.29; Н,

11.63; N, 14.05.  $\nu_{\max}$  (в тонком слое)/ $\text{cm}^{-1}$  2978, 2938, 2881, 2848 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_2$ ), 2796 ( $\text{N-CH}_3$ ).  $m/z$ :  
Найдено: 199.18070. Вычислено для  $\text{C}_{11}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}$ : 199.18103.

Получение **3,4-Диметил-2,2,5,5-тетраэтилимидазолидин-1-оксила (118a)** провели согласно методике, описанной в работе [10], выход и спектральные характеристики полученного радикала соответствуют литературным данным.

**3,4-Диметил-2,2-диэтил-1,4-диаза-спиро[4.5]декан-1-оксил (237b)** [90] получили аналогично описанному для имидазолидина **237a** из имидазолина **117b**, полученного по литературной методике [92]. Выход: 90 %. Желтое масло. Найдено: C, 70.11; H, 11.68; N, 11.49 %. Вычислено для:  $\text{C}_{13}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}$ : C, 70.24; H, 11.37; N, 11.70.  $\nu_{\max}$  (в тонком слое)/ $\text{cm}^{-1}$  2972, 2934, 2859 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_2$ ), 2792 ( $\text{N-CH}_3$ ).

**1-Гидрокси-2,4-диметил-5,5-диэтил-2-(2-карбоксиэтил)-2,5-дигидро-1H-имидазол (242)**

Синтез провели по аналогии с литературной методикой [10]. Смесь 1 г (5.5 ммоль) гидрхлорида гидроксиаминокетона **115**, 2 г (17 ммоль) левулиновой кислоты, 2 г (26 ммоль) ацетата аммония и 5 мл метанола перемешивали 4 дня в атмосфере аргона. Затем смесь разбавили насыщенным водным раствором  $\text{NaCl}$  в 5 раз и экстрагировали хлороформом (3 раза по 20 мл). Объединённые экстракты промыли насыщенным водным раствором  $\text{NaCl}$  и сушили  $\text{MgSO}_4$ . Хлороформ удалили при пониженном давлении, остаток растерли в смеси диэтиловый эфир – гексан 1:1, выпавший осадок отфильтровали и перекристаллизовали из смеси гексан – этилацетат 1:1. Выход 0.916 г (69%). Бесцветные кристаллы,  $T_{\text{пл}}$  179-183 °C. Найдено, %: C, 59.42; H, 9.15; N, 11.32 %. Вычислено для  $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$ : C, 59.48; H, 9.15; N, 11.56 %.  $\nu_{\max}$  ( $\text{KBr}$ )/ $\text{cm}^{-1}$  3187 (уш., OH), 2926 (уш.,  $\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_2$ ), 1706 ( $\text{C=O}$ ).  $\delta_{\text{H}}$  (200 МГц;  $\text{CDCl}_3$ )/м.д.: 0.93 (6H м,  $2 \times \text{CH}_3$  Et), 1.78 и 2.02 (3H и 1H, оба м  $2 \times \text{CH}_2$  Et), 1.39 (3H, с,  $\text{CH}_3\text{-C}^2$ ), 1.57 и 2.02 (оба 1H м,  $\text{CH}_2\text{-C}^2$ ), 2.35 (2H м,  $\text{CH}_2\text{CO}$ ), 8.90 (2H уш, OH и  $\text{COOH}$ ).  $\delta_{\text{C}}$  (100 МГц;  $\text{CDCl}_3\text{-CD}_3\text{OD}$ )/м.д.: 7.48 ( $\text{CH}_3$  Et), 9.15 ( $\text{CH}_3\text{-C}^4$ ), 21.08 ( $\text{CH}_3\text{-C}^2$ ), 24.47 ( $\text{CH}_2\text{CO}$ ), 28.05 и 28.69 ( $\text{CH}_2$ , Et), 35.48 ( $\text{CH}_2\text{-C}^2$ ), 77.63 ( $\text{C}^5$ ), 90.00 ( $\text{C}^2$ ), 175.94 ( $\text{COOH}$ ), 176.80 ( $\text{C=N}$ ).

**2,4-Диметил-5,5-диэтил-2-(2-метоксикарбонилэтил)-2,5-дигидро-1H-имидазол-1-оксил (241)**

К 100 мл 0.1 М раствора диазометана в диэтиловом эфире присыпали 0.9 г (3.7 ммоль) карбоновой кислоты **242**. Суспензию перемешивали до образования гомогенного раствора и оставили на 16 ч, после чего добавили 2 г (23 ммоль)  $\text{MnO}_2$  и перемешивали ещё 1 ч. Окислитель отфильтровали, растворитель отогнали при пониженном давлении, остаток хроматографирова-

ли на колонке с силикагелем, элюент: хлороформ – гексан 1:1. Выход 0.8 г (85%), оранжевое масло.  $\nu_{\max}$  (в тонком слое)/ $\text{см}^{-1}$  2967, 2879 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_2$ ), 1739 ( $\text{C}=\text{O}$ ). Найдено, %: С, 61.42; Н, 9.08; N, 10.82; вычислено для  $\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_3$ : С, 61.15; Н, 9.08; N, 10.97.

**2,3,4-Триметил-2-(2-метоксикарбонилэтил)-5,5-диэтил-2,5-дигидро-1H-имидазолиум-3-1-оксила метилсульфат (243)**

**Метод А**

0.23 мл (2.48 ммоль) диметилсульфата прилили к раствору 0.42 г (1.65 ммоль) имидазолина **241** в 5 мл сухого диэтилового эфира. Раствор оставили на 30 мин при комнатной температуре и профильтровали. Затем диэтиловый эфир удалили при пониженном давлении. Остаток нагревали в вакууме до  $45^\circ\text{C}$  в течение часа, после чего растерли с сухим диэтиловым эфиром до формирования желтого кристаллического осадка четвертичной соли **243**. Осадок отфильтровали и промыли сухим эфиром (3 раза  $\times$  20 мл) и перекристаллизовали из изопропанола. Выход: 0.62 г (99 %).

**Метод В**

Суспензию из 5 г (27.5 ммоль) гидрохлорида гидроксиминокетона **115**, 10 г (76.9 ммоль) метилового эфира левулиновой кислоты и 10 г (129.9 ммоль) ацетата аммония в 30 мл метанола барботировали аргоном в течение 10 мин и перемешивали 2 суток в атмосфере аргона. Затем метанол удалили при пониженном давлении, остаток разбавили 50 мл воды и экстрагировали диэтиловым эфиром (3 раза  $\times$  10 мл). Объединенный экстракт сушили  $\text{MgSO}_4$  и энергично перемешивали с 25 г  $\text{MnO}_2$  в течение 30 мин. После этого окислитель отфильтровали, фильтрат упарили при пониженном давлении, а остаток сушили в вакууме (5-1 мм рт. ст.) в течение 2 ч. Полученную массу алкилировали диметилсульфатом (используя 5 мл (39.7 ммоль) и 30 мл сухого диэтилового эфира), как описано в методе А, без дополнительной очистки. Выход: 9.95 г (95 %). Желтые кристаллы,  $T_{\text{пл}}$  121-122  $^\circ\text{C}$  (изопропанол). Найдено: С, 47.53; Н, 7.53; N, 7.33; S, 8.42 %. Вычислено для  $\text{C}_{15}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_7\text{S}$ : С, 47.23; Н, 7.66; N, 7.34; S, 8.41 %.  $\nu_{\max}$  (КВг)/ $\text{см}^{-1}$ : 2998, 2980, 2959, 2852 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_2$ ), 1738 ( $\text{C}=\text{O}$ ).

**Восстановление четвертичной соли 243 боргидридом натрия**

**Метод А**

К раствору 0.62 г (1.62 ммоль) четвертичной соли **243** в 10 мл метанола при перемешивании присыпали 0.20 г (5.26 ммоль) боргидрид натрия. За ходом реакции следили, используя ТСХ (Sorbfil, диэтиловый эфир – гексан 1 : 2). После завершения реакции - через 1 ч - метанол удалили при пониженном давлении, остаток разбавили 10 мл воды и экстрагировали хлорофор-

мом (2 раза × 5 мл). Экстракт сушили карбонатом натрия, отфильтровали осушитель и упарили фильтрат при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем, элюент: диэтиловый эфир - гексан = 1 : 2. Выход **5,5-диэтил-2-(2-метоксикарбонилэтил)-2,3,4-триметилимидазолидин-1-оксила (246)**: 0.39 г (89%). Оранжевое масло. Найдено: С 61.72, Н 10.00, N 10.20; вычислено для  $C_{14}H_{27}N_2O_3$ : С 61.96, Н 10.03, N 10.32.  $\nu_{max}$  (в тонком слое)/ $cm^{-1}$  2976, 2941, 2881, 2849, 2797 ( $CH_2$ ,  $CH_3$ ), 1740 ( $C=O$ ).

### Метод В

Восстановление четвертичной соли **243** боргидридом натрия в этанольном растворе и очистку полученного продукта проводили аналогично описанному в методе А. Выход полученного таким образом **5,5-диэтил-2-(2-этоксикарбонилэтил)-2,3,4-триметилимидазолидин-1-оксила (248)**: 90 %. Оранжевое масло. Найдено: С 63.19, Н 10.04, N 10.10 %. Вычислено для  $C_{15}H_{29}N_2O_3$ : С, 63.13; Н, 10.24; N, 9.82.  $\nu_{max}$  (в тонком слое)/ $cm^{-1}$  2977, 2882, 2798 ( $CH_2$ ,  $CH_3$ ), 1739 ( $C=O$ ).

### 2-(2-метоксикарбонилэтил)-2,3,4-триметил-5,5-диэтил-1-этоксиимидазолидин (247)

получили по аналогии с [152]. К раствору 4 мг (0.04 ммоль)  $Cu_2Cl_2$  в 1 мл воды прибавили 100 мг (0.33 ммоль) НР **246**. При активном перемешивании к суспензии прилили 0.3 мл (4.2 ммоль) пропионового альдегида, затем 0.15 мл 30% водного раствора  $H_2O_2$  и перемешивали при комнатной температуре 1 сутки. Экстрагировали реакционную смесь диэтиловым эфиром (3 раза × 2 мл), экстракт упарили при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке с оксидом алюминия, элюент ЧХУ : гексан = 1 : 1. Выход: 54 мг (55%). Бесцветное масло. Найдено: С, 63.30; Н, 10.22; N, 9.77 %. Рассчитано для  $C_{16}H_{32}N_2O_3$ : С, 63.96; Н, 10.74; N, 9.32 %.  $\nu_{max}$  (в тонком слое)/ $cm^{-1}$  2974, 2943, 2879 ( $CH_3$ ,  $CH_2$ ), 1740 ( $C=O$ ).  $\delta_H$  (500 МГц;  $CDCl_3$ )/м.д. 0.82, 0.92 (оба 3Н, т, J 7.5 Гц,  $CH_3$ ,  $C^5-Et$ ), 0.94 (3Н, д, J 6.1 Гц,  $CH_3$ ,  $C^4-Me$ ), 0.97 (3Н, с,  $CH_3-C^2$ ), 1.07 (3Н, т, J 7.1 Гц,  $CH_3$ , OEt), 1.16-1.31 (1Н, м,  $CH_2$ , Et- $C^5$ ), 1.33-1.46 (2Н, м,  $CH_2$ , Et- $C^5$ ), 1.63-1.73 (1Н, м,  $CH_2$ , Et- $C^5$ ), 1.74-1.87 (2Н, м,  $CH_2-C^2$ ), 1.99 (3Н, с,  $CH_3$ , N-Me), 2.38-2.51 (2Н, м,  $CH_2-CO$ ), 2.51-2.58 (1Н, м, H- $C^4$ ), 3.61 (3Н, с,  $CH_3$ , O-Me), 3.60-3.69, 3.71-3.80 (оба 1Н, АВ<sub>к</sub>, J<sub>AB</sub> 8.2, J<sub>к</sub> 7.1 Гц,  $CH_2$ , OEt).  $\delta_C$  (125 МГц;  $CDCl_3$ )/м.д. 8.93 ( $CH_3$ , Et- $C^5$ ), 13.25 ( $CH_3$ , Me- $C^4$ ), 14.00 ( $CH_3$ , Me- $C^2$ ), 14.93 ( $CH_3$ , OEt), 26.49 ( $\underline{C}H_2-C^2$ ), 27.86, 27.90 ( $CH_2$ , Et- $C^5$ ), 31.94 (C-H), 32.49 ( $\underline{C}H_2-CO$ ), 51.06 ( $CH_3$ , Me-N), 63.57 ( $CH_3$ , Me-O), 66.68 ( $C^5$ ), 69.88 ( $CH_2$ , OEt), 82.27 ( $C^2$ ), 175.64 ( $C=O$ ).

### Щелочной гидролиз сложных эфиров 246 и 248

К раствору 3.3 ммоль НР **246** либо **248** в 5 мл этанола прибавляли раствор 200 мг (5 ммоль) NaOH в 2 мл воды. Через 1 ч, после завершения реакции по ТСХ (Сорбфил, элюент –

хлороформ) через раствор пропускали ток  $\text{CO}_2$ , после чего раствор экстрагировали диэтиловым эфиром, сушили сульфатом натрия, осушитель отфильтровывали, фильтрат упаривали при пониженном давлении. Осадок перекристаллизовывали из гексана. В обоих случаях был получен единственный продукт - **(2R(2S);4R(4S))-2-(2-карбоксиил)-2,3,4-триметил-5,5-диэтил-имидазолидин-1-оксил (249)**. Выход – 0.70 - 0.73 г (83-86%).

Желтые кристаллы.  $T_{\text{пл}}$  94-97°C. Найдено: С 60.95, Н 9.80, N 10.85 %. Вычислено для  $\text{C}_{13}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_3$ : С, 60.67; Н, 9.79; N, 10.89.  $\nu_{\text{max}}$  (KBr)/ $\text{cm}^{-1}$  3189 (уш. О-Н), 2977, 2945, 2879, 2804 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}_3$ ), 1732 (C=O).

#### **4-Метил-3-(3-хлор-2-оксопропилен)-2,2-диэтил-1,4-диаза-спиро[4.5]декан-1-оксил (252)**

К 1 г (2.87 ммоль) имидазолиниевой соли **250** прилили 10 мл диэтилового эфира и 10 мл водного раствора  $\text{NaHCO}_3$ . При перемешивании в реакционную смесь присыпали твердый  $\text{NaHCO}_3$  небольшими порциями до прекращения выделения газа и, пока гидрокарбонат не перестал растворяться. Затем органическую фазу отделили, водную – экстрагировали эфиром (2 раза  $\times$  5 мл), эфирные растворы объединили и сушили карбонатом натрия. Растворитель удалили при пониженном давлении, полученный енамин **251** (0.93 г) без дополнительной очистки растворили в абсолютном диэтиловом эфире, прибавили к раствору 2 мл (14.30 ммоль) триэтиламина и охладили смесь до 0°C на ледяной бане. Затем прилили по каплям смесь 0.22 мл (2.80 ммоль) хлорацетилхлорида и 2 мл абсолютного эфира. После завершения реакции (по ТСХ, Sorbfil, хлороформ – ЧХУ 1 : 1) реакционную смесь промыли водой и сушили карбонатом натрия. Растворитель удалили при пониженном давлении, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем, элюент хлороформ – гексан 1 : 1. Выход: 0.48 г (56% из четвертичной соли **1b**). Желтые кристаллы. Найдено: С 60.73, Н 8.21, Cl, 10.88, N 8.73 %. Вычислено для  $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{ClN}_2\text{O}_2$ : С, 61.23; Н, 8.35; Cl, 11.30; N, 8.93.  $\nu_{\text{max}}$  (KBr)/ $\text{cm}^{-1}$  2965, 2930, 2860 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}_3$ ), 1653, 1536 (O=C-C=C).

#### **4-Метил-3-(2-гидроксипропил)-2,2-диэтил-1,4-диаза-спиро[4.5]декан-1-оксил (256)**

К охлажденному до  $\sim -10^\circ\text{C}$  раствору 0.48 г (1.60 ммоль) енаминокетона **252** в 3 мл этанола несколькими порциями присыпали 0.10 г (2.60 ммоль) боргидрида натрия. Перемешивали 30 мин, затем растворитель отогнали при пониженном давлении, к остатку прилили 5 мл воды и экстрагировали эфиром (3 раза  $\times$  3 мл). Экстракт промыли насыщенным раствором хлорида натрия и сушили карбонатом натрия. Растворитель отогнали при пониженном давлении. Остаток перекристаллизовали из гексана. Выход: 0.37 г (86%).



Желтоватые кристаллы.  $T_{пл}$  37-42°C Найдено: С 67.89, Н 11.13, N 9.98 %. Вычислено для  $C_{16}H_{31}N_2O_2$ : С, 67.80; Н, 11.02; N, 9.88.  $\nu_{max}$  (KBr)/ $cm^{-1}$  3427 (уш. О-Н), 2937, 2859, 2792 ( $CH_2$ ,  $CH_3$ ).  $\lambda_{max}$  (EtOH)/нм 235 ( $lg \epsilon$  3.29).

### **(3-(Бромметилен)-2,2-диэтил-4-метил-1,4-дiazаспиро[4.5]декан-1-оксил (253)**

Синтез провели по аналогии с [40]. К раствору 0.72 г (3.0 ммоль) енамина **251**, полученного, как описано в методике синтеза енаминокетона **252**, в 30 мл абсолютированного диэтилового эфира прилили 1.7 мл триэтиламина. При перемешивании и охлаждении до 0°C к полученной смеси прибавили раствор 0.5 г (3.0 ммоль) брома в 30 мл ЧХУ со скоростью 1 капля/сек. Выпавший осадок отфильтровали, фильтрат упарили досуха при пониженном давлении, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем, элюент хлороформ - гексан = 2 : 1, сушили в вакууме (1-5 мм рт.ст.). Выход: 0.84 г (87 %). Бурое масло. Найдено: С 53.31; Н 7.64; Br, 25.34; N 8.76 %. Вычислено для  $C_{14}H_{24}BrN_2O$ : С, 53.17; Н, 7.65; Br, 25.27; N, 8.86%.  $\nu_{max}$  (в тонком слое)/ $cm^{-1}$  3106 (Н-С=), 2976, 2947, 2879 ( $CH_2$ ,  $CH_3$ ), 1618 (С=С).  $\lambda_{max}$  (EtOH)/нм 237 ( $lg \epsilon$  3.89).

### **Восстановление броменамина 253 боргидридом натрия**

Реакцию провели по аналогии с литературной методикой [203]. К раствору 0.84 г (2.66 ммоль) броменамина 253 в 10 мл этанола, охлажденному на ледяной бане, осторожно присыпали 0.3 г (8.00 ммоль) боргидрида натрия порциями в течение 8 ч. Ход реакции контролировали при помощи ТСХ (Kieselgel, элюент: хлороформ - ЧХУ 1 : 1). После завершения процесса реакцию массу упарили до суха при пониженном давлении, остаток разбавили 10 мл воды и экстрагировали диэтиловым эфиром (2 раза  $\times$  5 мл), экстракт сушили сульфатом магния. осушитель отфильтровали, фильтрат упарили при пониженном давлении. В результате, в качестве единственного продукта был получен имидазолидин **237b**. Масса неочищенного продукта составила 0.64 г (~100 %).

### **2,3-Диметил-4-метилен-2-(2-метоксикарбонилэтил)-5,5-диэтилимидазолидин-1-оксил (257)**

Синтез провели по аналогии с [40]. 7.8 г (20.4 ммоль) четвертичной соли **243** растворили в 30 мл воды, к раствору прилили 60 мл эфира. При перемешивании добавили к этой двухфазной системе гидрокарбонат натрия небольшими порциями, пока последний не перестал растворяться. Затем эфирный слой отделили, водный – экстрагировали эфиром (3 раза  $\times$  20 мл). Объединенный экстракт сушили карбонатом натрия, отфильтровали осушитель, фильтрат упарили при пониженном давлении. Выход технического продукта 5.17 г (94 %). Для получения аналитического образца 0.2 г продукта хроматографировали на колонке с силикагелем, элюент: ди-

этиловый эфир - гексан = 1 : 4. Очищенное вещество сушили в вакууме (1-5 мм рт. ст.). Желтое масло. Найдено: С, 62.40; Н, 9.40; N, 9.89 %. Вычислено для  $C_{14}H_{25}N_2O_3$ : С, 62.43; Н, 9.35; N, 10.40 %.  $\nu_{\max}$ (в тонком слое)/ $cm^{-1}$ : 3112 (Н-С=), 2966, 2929, 2881 ( $CH_2$ ,  $CH_3$ ), 1740 (С=О), 1649 (С=С).  $\lambda_{\max}$ (EtOH)/нм: 228 (log  $\epsilon$  4.03).

#### **4-(Бромметил)-2,3-диметил-2-(2-метоксикарбонилэтил)-5,5-диэтилимидазолидин-1-оксил (258)**

Синтез провели аналогично описанному для получения броменамина **253**. Выход неочищенного броменамина: 1.84 г (~100%), рыжее масло.

Для получения аналитического образца вещество хроматографировали на колонке с силикагелем, элюент хлороформ, сушили в вакууме (1-5 мм рт.ст.).

Бурое масло. Найдено: С 48.01; Н 6.78; Br, 22.90; N 7.92 %. Вычислено для  $C_{14}H_{24}BrN_2O_3$ : С, 48.28; Н, 6.95; Br, 22.94; N, 8.04 %.  $\nu_{\max}$  (в тонком слое)/ $cm^{-1}$  3101 (Н-С=), 2978, 2940, 2881 ( $CH_2$ ,  $CH_3$ ), 1739 (С=О), 1619 (С=С).  $\lambda_{\max}$  (EtOH)/нм 234 (lg  $\epsilon$  3.93).

#### **2,3-Диметил-2-(2-метоксикарбонилэтил)-4-(цианометил)-5,5-диэтилимидазолидин-1-оксил (261)**

##### **Метод А**

К раствору 1.840 г (5.2 ммоль) броменамина **258** в 7 мл гексана прилили 5 мл воды. К двухфазной системе при энергичном перемешивании прилили по каплям 2% водный раствор соляной кислоты до pH 3 водной фазы. Затем водный слой отделили. Описанную процедуру повторили 7 раз. Объединенный водный экстракт промыли 10 мл гексана. Воду удалили при пониженном давлении, остаток растворили в 20 мл метанола. К охлажденному до 0°C раствору присыпали 0.500 г (13.2 ммоль) боргидрида натрия и перемешивали 30 мин. Затем метанол удалили при пониженном давлении, остаток разбавили 5 мл воды и экстрагировали диэтиловым эфиром (3 раза  $\times$  10 мл). Экстракт сушили сульфатом натрия, осушитель отфильтровали, фильтрат упарили при пониженном давлении. Остаток дважды разбавляли бензолом и упаривали при пониженном давлении для удаления остатков воды. Полученную массу растворили в 20мл метанола и присыпали 0.5 г (10.2 ммоль) цианида натрия. Суспензию перемешивали до полного растворения осадка цианида. После этого реакционную массу оставили на 20 ч при комнатной температуре и затем упарили при пониженном давлении. Остаток промыли диэтиловым эфиром (4 раза  $\times$  5 мл) и отфильтровали. Фильтрат упарили при пониженном давлении, остаток хроматографировали на колонке с окисью алюминия, элюент: хлороформ - гексан = 1 : 1. В результате были выделены 2 продукта: **2,3-диметил-2-(2-метоксикарбонилэтил)-4-**

**(цианометил)-5,5-диэтилимидазолидин-1-оксил (261)** (0.048 г, 3 %) и **5,5-диэтил-2-(2-метоксикарбонилэтил)-2,3,4-триметилимидазолидин-1-оксил (246)** (0.400 г, 28 %).

### Метод В

К охлажденному до 0°C раствору 1 г (2.87 ммоль) броменамина **258** в 20 мл метанола при перемешивании присыпали боргидрид натрия порциями по 0.22 г (5.79 ммоль) каждые 3 часа. Реакцию проводили в ледяной бане, контролируя ее ход по ТСХ (Sorbfil, элюент: хлороформ – гексан 1 : 2). Для завершения процесса потребовалось 5 дней. После этого реакцию массу обработали, как описано в методе А. Полученный остаток растворили в 10 мл метанола и присыпали к раствору 1 г (20.41 ммоль) цианида натрия. Суспензию перемешивали до полного растворения осадка цианида и оставили при комнатной температуре на 24 ч. Затем всыпали в раствор еще 1 г цианида и выдержали раствор еще 24 ч. После этого раствор упарили до суха при пониженном давлении, а остаток промыли тщательно диэтиловым эфиром (4 раза × 5 мл). Объединенный эфирный раствор упарили при пониженном давлении, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем, элюент: диэтиловый эфир - гексан = 1 : 1. Выход цианометильного производного **261** составил 0.34 г (33 %). Желтые кристаллы.  $T_{пл}$  78.4°C (гексан). Найдено: С 60.76, Н 8.86, N 14.22 %. Вычислено для  $C_{15}H_{26}N_3O_3$ : С, 60.79; Н, 8.84; N, 14.18 %.  $\nu_{max}$  (KBr)/ $cm^{-1}$ : 2975, 2939, 2882, 2852, 2805 ( $CH_2$ ,  $CH_3$ ,  $CH$ ), 2250 ( $C\equiv N$ ), 1737 ( $C=O$ ).

### **4-(Карбоксиметил)-2-(2-карбоксиэтил)-2,3-диметил-5,5-диэтилимидазолидин-1-оксил (262)**

К 0.145 г (0.49 ммоль) твердого цианометилимидазолидина **261** прилили 10 мл 10 % водного раствора NaOH. Суспензию перемешивали, нагревая до кипения растворителя, в течение 3 ч, после чего весь осадок перешел в раствор. Кипятили полученный раствор еще 13 ч, контролируя ход реакции по ТСХ (Sorbfil, элюент: уксусная кислота – хлороформ 1 : 100). После завершения гидролиза реакцию смесь тщательно промыли диэтиловым эфиром (4 раза × 5 мл). Объединенный эфирный раствор экстрагировали насыщенным водным раствором хлорида натрия (1 раз × 5 мл). Полученный экстракт объединили с промытой реакционной смесью и прилили 20 мл диэтилового эфира. К полученной двухфазной системе при перемешивании осторожно присыпали твердый гидросульфат калия до pH 2 водной фазы. Затем эфирный слой отделили, а водную фазу экстрагировали эфиром (3 раза × 5 мл). Объединенный экстракт упарили при пониженном давлении, остаток сушили в вакууме (1-5 мм рт.ст.). Выход дикислоты **7**: 0.133 г (90 %). Бледно-желтые кристаллы.  $T_{пл}$  122.2°C (этилацетат – гексан 1 : 1). Найдено: С 55.92, Н 8.33, N 9.20 %. Вычислено для  $C_{14}H_{25}N_2O_5$ : С, 55.80; Н, 8.36; N, 9.30 %.  $\nu_{max}$  (KBr)/ $cm^{-1}$ : 3034 (уш., OH), 2990, 2979, 2971, 2950, 2939, 2928, 2888 ( $CH_2$ ,  $CH_3$ ), 1715, 1702 ( $C=O$ ).

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

#### Синтез алкоксиаминов. Общая методика

Алкоксиамины на основе полученных нитроксильных радикалов синтезировали по аналогии с методикой К. Матьяшевского [61].

Смесь 2.20 ммоль НР, 2.25 ммоль алкилбромида, 140 мг (2.25 ммоль) порошка меди, 24 мг (0.09 ммоль) 4,4'-ди-*трет*-бутил-2,2'-бипиридина, 8 мг (0.023 ммоль) трифлата меди (II) и 5 мл сухого бензола помещали в колбу Шленка и удаляли воздух, трижды повторяя замораживание образца жидким азотом, откачивание на форвакуумном насосе и размораживание. Дегазированную смесь перемешивали в течение 3-24 ч при 20-75 °С. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ (пластинки Alufolien или Sorbfil, элюент эфир-гексан 1 : 10 или хлороформ-ЧХУ 1:1). В случае если по данным ТСХ в реакционной смеси оставался исходный НР, реакционную смесь снова дегазировали, как описано выше, после чего продолжали при перемешивании нагревать колбу до указанной температуры. После завершения процесса к реакционной смеси прибавляли 10 мл гексана, не растворившийся осадок отфильтровывали и промывали гексаном. Полученный раствор упаривали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке. Условия проведения реакции, а также способ выделения алкоксиаминов и их выходы приведены в таблице 7.

**Таблица 7** Синтез алкоксиаминов: условия реакции, способы очистки и выходы

№	Условия проведения реакции		Выделение: колоночная хроматография		Выход, %
	Время, ч	Температура, °С	сорбент	элюент	
<b>237b-A</b>	24	70-75	Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	эфир-гексан 1 : 10	50
<b>246-B</b>	7	45	Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	эфир-гексан 1 : 5	73
<b>246-C</b>	5	40	Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	хлороформ-ЧХУ 1:1	57
<b>241-C</b>	3	40	Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	хлороформ-ЧХУ 1 : 1	72
<b>230b-B</b>	24	60	SiO <sub>2</sub>	эфир-гексан 1 : 4	50
<b>230a-B</b>	24	60	SiO <sub>2</sub>	эфир-гексан 1 : 4	48
<b>229a-A</b>	36	70-75	Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	эфир-гексан 1 : 10	37
<b>229a-B</b>	36	70-75	Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	эфир-гексан 1 : 10	84

<b>234-B</b>	24	20-25	Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	гексан	78
<b>234-C</b>	10	50	SiO <sub>2</sub>	эфир-гексан 1 : 20	18
<b>234-D</b>	3	20-25	Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	эфир-гексан 1 : 20	90

### 3,4-Диметил-1-[(1-фенилэтил)-окси]-2,2-диэтил-1,4-дiazаспиро[4,5]декан (237b-A)

Получили согласно общей методике из НР **237b** и (1-бромэтил)бензола. Смесь 4 диастереомеров, бесцветное масло. Найдено: С, 77.00; Н, 10.13; N, 7.99 %. Вычислено для C<sub>22</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>O: С, 76.69; Н, 10.53; N, 8.13.  $\nu_{\max}$  (в тонком слое)/см<sup>-1</sup> 3086, 3064 (Н-С=, Ph), 3031, 2930, 2876 (СН<sub>3</sub>, СН<sub>2</sub>), 2786 (СН<sub>3</sub>-N).  $\delta_{\text{H}}$  (300 МГц; CDCl<sub>3</sub>)/м.д.: 0.37, 0.39, 0.54, 0.78, 0.83, 1.06, 1, 10, 1.12 (всего 6H, каждый т, J 7 Гц, СН<sub>3</sub>, Et), 0.92, 0.95, 1.00, 1.01 (всего 3H, каждый д, J 7 Гц, СН<sub>3</sub>-C<sup>3</sup>), 1.25-2.20 (14 H, м, СН<sub>2</sub>, Et, (СН<sub>2</sub>)<sub>5</sub>), 1.51, 1.55 (всего 3H, оба д, J 7 Гц, СН<sub>3</sub>, PhСНСН<sub>3</sub>), 2.27, 2.31, 2.34, 2.36 (всего 3H, каждый с, N-СН<sub>3</sub>), 2.46, 2.53, 2.88, 2.95 (всего 1H, каждый к, J 7 Гц, N-СН), 4.74, 4.79, 5.24, 5.21 (всего 1H, каждый к, J 7 Гц, O-СН), 7.29-7.44 (5H, м, Ph).  $\delta_{\text{C}}$  (75 МГц; CDCl<sub>3</sub>)/м.д.: 8.11, 8.29, 8.97, 9.36, 9.68, 9.99, 10.18, 11.04 (СН<sub>3</sub>, Et), 13.56, 13.63, 14.80, 14.93 (СН<sub>3</sub>-C<sup>3</sup>), 22.11, 22.39, 22.83, 22.92 (СН<sub>3</sub>, PhСНСН<sub>3</sub>), 21.24, 22.48, 22.77, 23.77, 23.90, 24.77, 25.16, 25.28, 25.38, 25.82, 26.61, 26.88, 26.93, 27.26, 27.69, 29.19, 29.54, 30.41, 31.39, 32.48, 33.77, 35.78, 36.23 (СН<sub>2</sub>, Et, (СН<sub>2</sub>)<sub>5</sub>), 34.61, 34.69, 35.16, 35.69 (N-СН<sub>3</sub>), 58.56, 58.67, 62.66, 62.84 (N-СН), 66.63, 67.33, 69.05, 69.52 (C<sup>2</sup>), 81.77, 81.95, 82.02, 82.69 (O-СН(СН<sub>3</sub>)Ph), 81.34, 82.21 (C<sup>5</sup>), 125.96, 126.06, 126.16, 126.65, 126.73, 126.79, 126.90, 126.96, 127.15, 127.19, 127.70, 127.75, 127.84, 127.88, 127.98, 128.16, 128.51 (*o*-,*m*-,*n*-C, Ph), 143.96, 144.34, 144.64, 144.74 (*u*-C, Ph).

### 2-(2-(3-Метокси-3-оксопропил)-2,3,4-триметил-5,5-диэтилимидазолидин-1-илокси)-2-метилпропановой кислоты *трет*-бутиловый эфир (246-B)

Получили согласно общей методике из НР **246** и *трет*-бутилового эфира 2-бром-2-метилпропановой кислоты. Смесь 2-х диастереомеров (~ 1 : 6). Бесцветное масло. Найдено: С, 63.74; Н, 10.57; N, 6.69 %. Расчитано для C<sub>22</sub>H<sub>42</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>: С, 63.74; Н, 10.21; N, 6.76.  $\nu_{\max}$  (в тонком слое)/см<sup>-1</sup> 2977, 2882 (СН<sub>3</sub>, СН<sub>2</sub>), 2796 (СН<sub>3</sub>-N), 1736 (C=O).  $\delta_{\text{H}}$  (300 МГц; CDCl<sub>3</sub>)/м.д.: 0.82, 0.95 (оба т, J 7.6 Гц, СН<sub>3</sub>, Et, форма А), 0.88, 0.96 (оба т, J 7.6 Гц, СН<sub>3</sub>, Et, форма В) всего 6H, 0.91 (д, J 6.4 Гц, СН<sub>3</sub>, Me-C<sup>4</sup>, форма В), 1.00 (д, J 6.4 Гц, СН<sub>3</sub>, Me-C<sub>4</sub>, форма А) всего 3H, 1.00 (3H, с, СН<sub>3</sub>, Me-C<sup>2</sup>, формы А и В), 1.33, 1.36 (оба с, СН<sub>3</sub>, ОС(СН<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, форма А), 1.27, 1.30 (оба с, СН<sub>3</sub>, ОС(СН<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, форма В), 1.40 (с, СН<sub>3</sub>, *t*-Bu, форма В), 1.41 (с, СН<sub>3</sub>, *t*-Bu, форма А) всего 9H, 1.13-1.84 (5H, м, СН<sub>2</sub>, Et, СН<sub>2</sub>СН<sub>2</sub>СО, формы А и В), 1.86-2.15 (1H, м, СН<sub>2</sub>СН<sub>2</sub>СО, формы А и В), 1.97 (с, СН<sub>3</sub>, Me-N, форма В), 1.99 (с, СН<sub>3</sub>, Me-N, форма А) всего 3H, 2.33-2.53 (2H, м, СН<sub>2</sub>СН<sub>2</sub>СО, формы А и В), 2.55 (к, J 6.4 Гц, H-C<sub>4</sub>, форма В), 2.59 (к, J 6.4 Гц, H-C<sup>4</sup>, форма А)

всего 1H, 3.59 (с, CH<sub>3</sub>, OMe, форма А), 3.60 (с, CH<sub>3</sub>, OMe, форма В).  $\delta_C$  (75 МГц; CDCl<sub>3</sub>)/м.д.: форма А: 9.08, 10.00 (CH<sub>3</sub>, Et), 13.09 (CH<sub>3</sub>, C<sup>4</sup>-Me), 15.03 (CH<sub>3</sub>, C<sup>2</sup>-Me), 24.32, 25.14 (OC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 27.68 (CH<sub>3</sub>, *t*-Bu), 27.29, 28.02 (CH<sub>2</sub>, Et), 31.19 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO), 31.99 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO), 32.38 (CH<sub>3</sub>, N-Me), 50.98 (CH<sub>3</sub>, OMe), 62.81 (C-H), 67.32 (C<sup>5</sup>), 80.58 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, *t*-Bu), 81.57 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO), 82.85 (C<sup>2</sup>), 173.43 (COO*t*-Bu), 175.31 (COOMe); форма В: 8.13, 10.60 (CH<sub>3</sub>, Et), 13.61 (CH<sub>3</sub>, C<sup>4</sup>-Me), 14.05 (CH<sub>3</sub>, C<sup>2</sup>-Me), 24.33 и 25.29 (OC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 27.60 (CH<sub>3</sub>, *t*-Bu), 27.69 и 28.29 (CH<sub>2</sub>, Et), 31.40 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO), 29.74 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO), 33.01 (CH<sub>3</sub>, N-Me), 50.91 (CH<sub>3</sub>, OMe), 57.90 (C-H), 68.67 (C<sup>5</sup>), 80.54 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, *t*-Bu), 81.44 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO), 82.59 (C<sup>2</sup>), 173.48 (COO*t*-Bu), 175.40 (COOMe).

**2-(2-(3-Метокси-3-оксопропил)-2,3,4-триметил-5,5-диэтилимидазолидин-1-илокси)-2-метилпропановой кислоты этиловый эфир (246-С)**

Получили согласно общей методике из НР **246** и этилового эфира **2-бром-2-метилпропановой кислоты**. Смесь 2-х диастереомеров (~ 1 : 6). Бесцветное масло. Найдено: С, 62.48; Н, 9.74; N, 7.27. Вычислено для C<sub>20</sub>H<sub>38</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>: С, 62.15; Н, 9.91; N, 7.25.  $\nu_{\max}$  (в тонком слое)/см<sup>-1</sup> 2979, 2947, 2882, 2845 (CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>), 2797 (CH<sub>3</sub>-N), 1737 (C=O).  $\delta_H$  (300 МГц; CDCl<sub>3</sub>)/м.д.: 0.81 (форма А), 0.79 (форма В) всего 3H, 0.93 (форма А и В) всего 3H (оба т, J 7.5 Гц, CH<sub>3</sub>, Et), 0.98 (форма А и В) всего 3H (с, CH<sub>3</sub>, Me-C<sup>2</sup>), 0.99 (форма А и В) всего 3H (д, J 6.7 Гц, CH<sub>3</sub>, Me-C<sup>4</sup>), 1.22 (форма А и В) всего 3H (т, J 7.1 Гц, CH<sub>3</sub>, OEt), 1.35 (форма А и В) всего 3H и 1.39 (форма А и В) всего 3H (оба с, CH<sub>3</sub>, OC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.17-1.83 (форма А и В) всего 6H (м, CH<sub>2</sub>, Et, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO), 1.98 (форма А), 1.96 (форма В) всего 3H (с, CH<sub>3</sub>, Me-N), 2.35-2.62 (форма А и В) всего 2H (м, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO), 2.57 (форма А и В) всего 1H (к, J 6.7 Гц, H-C<sup>4</sup>), 3.58 (форма А), 3.59 (форма В) всего 3H (с, CH<sub>3</sub>, OMe), 4.08 (форма А), 4.09 (форма В) всего 2H (к, J 7.1 Гц, CH<sub>2</sub>, OEt).  $\delta_C$  (75 МГц; CDCl<sub>3</sub>)/м.д.: форма А: 9.20, 10.07 (CH<sub>3</sub>, Et), 13.18 (CH<sub>3</sub>, OEt), 13.82 (CH<sub>3</sub>, C<sup>4</sup>-Me), 15.12 (CH<sub>3</sub>, C<sup>2</sup>-Me), 24.32, 25.03 (OC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 27.38, 28.00 (CH<sub>2</sub>, Et), 31.99 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO), 31.34 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO), 32.41 (CH<sub>3</sub>, N-Me), 51.06 (CH<sub>3</sub>, OMe), 60.62 (CH<sub>2</sub>, OEt), 62.86 (C-H), 67.54 (C<sup>5</sup>), 80.80 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO), 83.00 (C<sup>2</sup>), 174.19 (COOEt), 175.39 (COOMe); форма В: 8.09, 10.58 (CH<sub>3</sub>, Et), 13.13 (CH<sub>3</sub>, OEt), 13.63 (CH<sub>3</sub>, C<sup>4</sup>-Me), 13.76 (CH<sub>3</sub>, C<sup>2</sup>-Me), 24.23, 25.18 (OC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 27.58, 28.00 (CH<sub>2</sub>, Et), 37.78 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO), 31.41 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO), 33.02 (CH<sub>3</sub>, N-Me), 51.03 (CH<sub>3</sub>, OMe), 60.62 (CH<sub>2</sub>, OEt), 57.90 (C-H), 68.87 (C<sup>5</sup>), 80.91 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO), 82.79 (C<sup>2</sup>), 174.19 (COOEt), 175.43 (COOMe).

**2,4-Диметил-2-(2-(3-метокси-3-оксопропил)-5,5-диэтил-2,5-дигидроимидазол-1-илокси)-2-метилпропионовой кислоты этиловый эфир (241-С)**

Получили согласно общей методике из НР **241** и этилового эфира **2-бром-2-метилпропановой кислоты**. Смесь диастереомеров (в соотношении А : В ~ 2 : 1) Бесцветное

масло. Найдено: С, 61.98; Н, 9.27; N, 7.56 %. Рассчитано для  $C_{19}H_{34}N_2O_5$ : С, 61.60; Н, 9.25; N, 7.56 %.  $\nu_{\max}$  (в тонком слое)/ $cm^{-1}$  2984, 2950, 2876 ( $CH_3$ ,  $CH_2$ ), 1739, 1667 ( $C=O$ ).  $\delta_H$  (300 МГц;  $CDCl_3$ )/м.д.: 0.71, 0.79 (оба т, J 7.4 Гц,  $CH_3$ , Et, форма А), 0.65, 0.80 (оба т, J 7.4 Гц,  $CH_3$ , Et, форма В) всего 6H, 1.21 (3H, т, J 7.0 Гц,  $CH_3$ , OEt, формы А и В), 1.32 (с,  $CH_3$ ,  $OC(CH_3)_2$ , форма А), 1.29 (с,  $CH_3$ ,  $OC(CH_3)_2$ , форма В) всего 6H, 1.31 (с,  $CH_3-C^2$ , форма В), 1.32 (с,  $CH_3-C^2$ , форма А) всего 3H, 1.21, 1.31, 1.44 (все м,  $CH_2$ , Et,  $CH_2CH_2-CO$ , формы А и В) всего 3H, 1.72 (с,  $CH_3-C^2$ , форма В), 1.74 (с,  $CH_3-C_2$ , форма А) всего 3H, 1.73, 1.89 (все м,  $CH_2$ , Et,  $CH_2CH_2-CO$ , формы А и В) всего 3H, 2.16 (м,  $CH_2CH_2-CO$ , форма В), 2.28 (м,  $CH_2CH_2-CO$ , форма А) всего 1H, 2.48 (1H, м,  $CH_2CH_2-CO$ , формы А и В), 3.56 (с,  $CH_3$ , OMe, форма А), 3.58 (с,  $CH_3$ , OMe, форма В) всего 3H, 4.06 (к, J 7.0 Гц,  $CH_2$ , OEt, форма В), 4.08 (к, J 7.0 Гц,  $CH_2$ , OEt, форма А) всего 2H.  $\delta_C$  (75 МГц;  $CDCl_3$ )/м.д.: форма А: 9.14, 10.54 ( $CH_3$ , Et), 13.69 ( $CH_3$ , OEt), 16.62 ( $CH_3$ , Me- $C_2$ ), 21.06 ( $CH_3$ , Me- $C_4$ ), 24.28 и 24.66 ( $CH_3$ ,  $C(CH_3)_2CO$ ), 27.19 ( $CH_2CH_2CO$ ), 29.12 и 30.02 ( $CH_2$ , Et), 37.47 ( $CH_2CH_2CO$ ), 51.12 ( $CH_3$ , OMe), 60.59 ( $CH_2$ , OEt), 80.88 ( $C^5$ ), 81.14 ( $C(CH_3)_2CO$ ), 93.27 ( $C^2$ ), 171.68 ( $C^4$ ), 173.73 ( $COOEt$ ), 174.21 ( $COOMe$ ); форма В: 8.85, 10.64 ( $CH_3$ , Et), 13.69 ( $CH_3$ , OEt), 16.42 ( $CH_3$ , Me- $C^2$ ), 26.14 ( $CH_3$ , Me- $C^4$ ), 24.28 и 24.47 ( $CH_3$ ,  $C(CH_3)_2CO$ ), 27.14 ( $CH_2CH_2CO$ ), 29.37, 30.29 ( $CH_2$ , Et), 31.84 ( $CH_2CH_2CO$ ), 51.15 ( $CH_3$ , OMe), 60.50 ( $CH_2$ , OEt), 81.04 ( $C^5$ ), 81.84 ( $C(CH_3)_2CO$ ), 93.21 ( $C^2$ ), 171.32 ( $C^4$ ), 173.67 ( $COOEt$ ), 174.35 ( $COOMe$ ).

**2-Метил-2-(2,2,5-триметил-4,5-дифенил-2,5-дигидро-имидазол-1-илокси)-пропионовой кислоты *трет*-бутиловый эфир(230b-B)**

Получили согласно общей методике из НР **230b** и *трет*-бутилового эфира **2-бром-2-метилпропановой кислоты**. Бесцветное масло. Найдено: С, 74.08; Н, 8.02; N, 6.32 %. Рассчитано для  $C_{26}H_{34}N_2O_3$ : С, 73.90; Н, 8.11; N, 6.63 %.  $\nu_{\max}$  (в тонком слое)/ $cm^{-1}$  3060 ( $=C-H$ , Ph), 2981, 2936 ( $CH_3$ ), 1732 ( $C=O$ ), 1620, 1575 ( $C=C$ ,  $C=N$ ).  $\delta_H$  (300 МГц;  $CDCl_3$ )/м.д. 0.96, 1.05 (оба 3H, с,  $O-C(CH_3)_2CO$ ), 1.44 (9 H, с,  $3CH_3$ , *t*-Bu), 1.67, 1.69 (оба 3H, с,  $2CH_3$  при  $C^2$ ), 1.88 (3H, с,  $CH_3$ , при  $C^5$ ), 7.14, 7.24, 7.32 (каждый 2H, м, 2Ph), 7.41 (4H, м, 2Ph).  $\delta_C$  (75 МГц;  $CDCl_3$ )/м.д. 17.28 ( $CH_3$  при  $C^5$ ), 23.26, 29.64 ( $2CH_3$  при  $C^2$ ), 25.16, 23.54 ( $O-C(CH_3)_2CO$ ), 27.53 ( $C(CH_3)_3$ ), 77.04 ( $C^5$ ), 80.20 ( $C(CH_3)_3$ ), 81.26 ( $O-C(CH_3)_2CO$ ), 91.35 ( $C^2$ ), 126.62 (п-С, Ph при  $C^5$ ), 127.32 (м-С, Ph при  $C^5$ ), 127.50 (о-С, Ph при  $C^5$ ), 127.65 (о-С, Ph при  $C^4$ ), 127.92 (м-С, Ph при  $C^4$ ), 129.39 (п-С, Ph при  $C^4$ ), 132.35 (и-С, Ph при  $C^4$ ), 144.25 (и-С, Ph при  $C^5$ ), 169.39 ( $C^4$ ), 173.08 ( $C=O$ ).

**2-Метил-2-(2-метил-2,3-дифенил-1,4-диаза-спиро[4,5]дека-3-ен-1-илокси)-пропионовой кислоты *трет*-бутиловый эфир (230a-B)**

Получили согласно общей методике из НР **230a** и *трет*-бутилового эфира **2-бром-2-метилпропановой кислоты**. Бесцветные кристаллы.  $T_{пл}$  100-102°C (гексан). Найдено: С, 75.22;

H, 8.23; N, 6.10 %. Рассчитано для  $C_{29}H_{38}N_2O_3$ : C, 75.29; H, 8.28; N, 6.06 %.  $\nu_{\max}$  (KBr)/ $cm^{-1}$  3062 (=C-H, Ph), 2999, 2977, 2937, 2855 (CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>), 1730 (C=O), 1613, 1575 (C=C, C=N).  $\delta_H$  (300 МГц; CDCl<sub>3</sub>)/м.д. 0.97, 1.03 (оба 3H, с, O-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO), 1.42, (3H, м, CH<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>), 1.48 (9H, с, CH<sub>3</sub>, *t*-Bu), 1.87 (5H, м, CH<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>), 1.89 (3H, с, CH<sub>3</sub> при C<sup>2</sup>), 2.12 (1H, м, CH<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>), 2.47 (1H, м, CH<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>), 7.18, 7.26, 7.33 (каждый 2H, м, 2Ph), 7.46 (4H, м, 2Ph).  $\delta_C$  (75 МГц; CDCl<sub>3</sub>)/м.д. 17.62 (CH<sub>3</sub> при C<sup>2</sup>), 23.55, 25.14 (CH<sub>3</sub>, O-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 27.55 (CH<sub>3</sub>, *t*-Bu), 23.51, 24.22, 25.70, 33.66, 38.86 (CH<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>), 76.02 (C<sup>2</sup>), 80.19 (O-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 81.31 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 93.06 (C<sup>5</sup>), 126.49 (п-С, Ph при C<sup>2</sup>), 127.42 (м-С, Ph при C<sup>2</sup>), 127.45 (о-С, Ph при C<sup>2</sup>), 127.59 (о-С, Ph при C<sup>3</sup>), 128.03 (м-С, Ph при C<sup>3</sup>), 129.19 (п-С, Ph при C<sup>3</sup>), 132.76 (и-С, Ph при C<sup>3</sup>), 144.50 (и-С, Ph при C<sup>2</sup>), 168.72 (C<sup>3</sup>), 173.22 (C=O).

### 2,2-Диэтил-3-фенил-1-(1-фенилэтокси)-1,4-диаза-спиро[4.5]дека-3-ен (229а-А)

Получили согласно общей методике из НР **229а** и **(1-бромэтил)бензола**. Смесь диастереомеров (в соотношении ~ 1 : 1.2). Бесцветное масло. Найдено: C, 80.16; H, 9.04; N, 7.12 %. Рассчитано для  $C_{26}H_{34}N_2O$ : C, 79.96; H, 8.77; N, 7.17 %.  $\nu_{\max}$  (в тонком слое)/ $cm^{-1}$  3088, 3061, 3031 (=C-H, Ph), 2934, 2856 (CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>), 1621, 1575 (C=N, C=C).  $\delta_H$  (400 МГц; CDCl<sub>3</sub>)/м.д. 0.50, 0.83, 0.86, 0.95 (т, J 7.4 Гц, всего 6H, CH<sub>3</sub>, Et), 0.65, 1.40, 1.61, 1.87, 2.12, (всего 4H, м, CH<sub>2</sub>, Et), 1.35, 1.61, 1.82, 2.04 (всего 10H, м, CH<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>), 1.48, 1.51 (всего 3 H, д, J 6.7 Гц, O-CHCH<sub>3</sub>), 4.71, 4.75 (1H, оба к, J 6.7 Гц, H-C), 7.33 (всего 8H, м, м-, п-Н, Ph), 7.68, 7.74 (всего 2H, м, о-Н, Ph).  $\delta_C$  (75 МГц; CDCl<sub>3</sub>)/м.д. 9.51, 9.55, 11.28, 11.36 (CH<sub>3</sub>, Et), 21.54, 21.64 (H<sub>3</sub>C-C-O), 23.87, 23.96, 24.50, 24.68, 26.25, 26.60, 28.33 (двойной интенсивности), 31.45, 32.56, 34.32, 34.53, 40.39 и 41.97 (CH<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>, Et), 80.64, 80.91 (C<sup>2</sup>); 82.19 (C-H), 92.48 (C<sup>5</sup>), 127.37, 127.43 (м-С, Ph-CH), 127.62 (п-С, Ph-CH), 128.00, 128.13 (о-С, Ph-CH), 144.15, 144.21 (и-С, Ph-CH), Ph-C=N: 127.77, 127.81 (о-С, Ph-C=N), 128.30 и 128.38 (м-С, Ph-C=N), 129.59, 129.64 (п-С, Ph-C=N), 135.10 (и-С, Ph-C=N), 168.94, 169.51 (C<sup>3</sup>).

### 2-Метил-2-(2,2-диэтил-3-фенил-1,4-диаза-спиро[4,5]дека-3-ен-1-илокси)-пропионовой кислоты *трет*-бутиловый эфир (229а-В)

Получили согласно общей методике из НР **229а** и *трет*-бутилового эфира **2-бром-2-метилпропановой кислоты**. Бесцветное масло. Найдено: C, 72.51; H, 8.73; N, 6.66 %. Рассчитано для  $C_{26}H_{40}N_2O_3$ : C, 72.86; H, 9.41; N, 6.54 %.  $\nu_{\max}$  (в тонком слое)/ $cm^{-1}$  3058 (=C-H, Ph), 2935, 2858 (CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>), 1732 (C=O), 1630, 1576 (C=C, C=N).  $\delta_H$  (400 МГц; CDCl<sub>3</sub>)/м.д. 0.75 (3H, т, J 8 Гц, CH<sub>3</sub>, Et), 0.89 (3H, т, J 8 Гц, CH<sub>3</sub>, Et), 1.40, 1.41 (оба 3 H, с, O-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO), 1.47 (9 H, с, CH<sub>3</sub>, *t*-Bu), 1.69 (9H, м, CH<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>, Et), 1.88 (3H, м, CH<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>), 2.10 (1H, м, CH<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>), 2.27 (1H, м, CH<sub>2</sub>, Et), 7.36 (3H, м, м-, п-Н, Ph), 7.73 (2H, м, о-Н, Ph).  $\delta_C$  (75 МГц; CDCl<sub>3</sub>)/м.д. 9.54, 11.40 (CH<sub>3</sub>, Et),



25.03, 25.12 ( $(\text{H}_3\text{C})_2\text{C}$ ), 27.96 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 23.97, 24.56, 26.33, 27.94, 31.10, 33.65, 39.52 ( $\text{CH}_2$ ,  $(\text{CH}_2)_5$ , Et), 80.84 ( $\text{C}^2$ ), 81.83 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 81.84 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 93.77 ( $\text{C}^5$ ), 127.81 (o-C, Ph), 128.30 (m-C, Ph), 129.50 (p-C, Ph), 135.22 (и-C, Ph), 166.82 ( $\text{C}^3$ ), 173.46 ( $\text{C}=\text{O}$ ).

**2-Метил-2-(2-бутил-2-трет-бутил-3-фенил-1,4-диаза-спиро[4,5]дека-3-ен-1-илокси)-пропионовой кислоты трет-бутиловый эфир (234-B)**

Получили согласно общей методике из НР 234 и трет-бутилового эфира 2-бром-2-метилпропановой кислоты. Бесцветные кристаллы  $T_{\text{пл}}$  103-105°C. Найдено: С, 74.31; Н, 9.72; N, 5.75 %. Рассчитано для  $\text{C}_{30}\text{H}_{48}\text{N}_2\text{O}_3$ : С, 74.34; Н, 9.98; N, 5.78 %.  $\nu_{\text{max}}$  (KBr)/ $\text{cm}^{-1}$ : 3002 ( $=\text{C}-\text{H}$ , Ph), 2959, 2874, 2855 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_2$ ), 1740 ( $\text{C}=\text{O}$ ); 1635, 1578 ( $\text{C}=\text{N}$ ,  $\text{C}=\text{C}$ ).  $\lambda_{\text{max}}$  (EtOH)/нм 230 ( $\lg \epsilon$  3.95).  $\delta_{\text{H}}$  (400 МГц;  $\text{CDCl}_3$ )/м.д.: 0.76 (9H, с, *t*-Bu при  $\text{C}^2$ ), 1.00 (3H, т, J 7.2 МГц,  $\text{CH}_3$ , Bu), 1.26 (3H, м,  $\text{CH}_2$ ,  $(\text{CH}_2)_5$ ), 1.82 (6H м,  $\text{CH}_2$ ,  $(\text{CH}_2)_5$ ) и 2.68 (1H м,  $\text{CH}_2$ ,  $(\text{CH}_2)_5$ ), 1.42, 1.62 (оба 3H, с,  $\text{OC}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.46 (9H, с,  $\text{CH}_3$ , *От*-Bu), 1.51 и 1.69 (2H и 4H, оба м,  $(\text{CH}_2)_3$ , Bu), 7.34, 7.50 (3H и 2H, оба м, Ph).  $\delta_{\text{C}}$  (100 МГц;  $\text{CDCl}_3$ )/м.д.: 14.20 ( $\text{CH}_3$ , Bu), 23.67, 27.21 ( $\text{OC}(\text{CH}_3)_2$ ), 23.49, 24.04, 24.46, 34.81, 38.23 ( $\text{CH}_2$ ,  $(\text{CH}_2)_5$ ), 26.43, 27.52, 29.64 ( $\text{CH}_2$ , Bu); 27.52 ( $\text{CH}_3$ , *От*-Bu), 28.62 ( $\text{CH}_3$ , *t*-Bu при  $\text{C}^2$ ), 37.82 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ , *t*-Bu при  $\text{C}^2$ ), 80.48 ( $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ ), 81.59 ( $\text{OC}(\text{CH}_3)_2$ ), 88.96 ( $\text{C}^2$ ), 95.00 ( $\text{C}^5$ ), 127.82 (o-C, Ph), 128.55 (m-C, Ph), 128.59 (p-C, Ph), 138.90 (и-C, Ph), 170.01 ( $\text{C}^3$ ), 173.85 ( $\text{C}=\text{O}$ ).

**2-Метил-2-(2-бутил-2-трет-бутил-3-фенил-1,4-диаза-спиро[4,5]дека-3-ен-1-илокси)-пропионовой кислоты этиловый эфир (234-C)**

Получили согласно общей методике из НР 234 и этилового эфира 2-бром-2-метилпропановой кислоты. Бесцветные кристаллы  $T_{\text{пл}}$  98-99 °C (гексан). Найдено: С, 74.02; Н, 9.60; N, 6.36 %. Рассчитано для  $\text{C}_{28}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{O}_3$ : С, 73.64; Н, 9.71; N, 6.13 %.  $\nu_{\text{max}}$  (KBr)/ $\text{cm}^{-1}$ : 3080, 3050 ( $=\text{C}-\text{H}$ , Ph), 2959, 2925, 2855 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_2$ ), 1735 ( $\text{C}=\text{O}$ ); 1626 ( $\text{C}=\text{N}$ ), 1133 ( $\text{C}-\text{O}$ ).  $\lambda_{\text{max}}$  (EtOH)/нм 232 ( $\lg \epsilon$  3.99).  $\delta_{\text{H}}$  (400 МГц;  $\text{CDCl}_3$ )/м.д.: 0.73 (9H, с,  $\text{CH}_3$ , *t*-Bu); 1.03 (3H, т, J 7.4 Гц,  $\text{CH}_3$ , Bu), 1.32 (3H, т, J 7.1 Гц,  $\text{CH}_3$ , Et), 1.33 (3H, м,  $\text{CH}_2$ ,  $(\text{CH}_2)_5$ ), 1.44, 1.69 (оба 3H, с,  $\text{CH}_3$ , Me), 1.51 (2H, м,  $\text{CH}_2-\text{CH}_3$ , Bu), 1.71 (2H, м,  $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ , Bu), 1.84 (всего 8H, м,  $\text{C}^2-\text{CH}_2$  в Bu,  $\text{CH}_2$  в  $(\text{CH}_2)_5$ ), 2.66 (1H, м,  $\text{CH}_2$ ,  $(\text{CH}_2)_5$ ), 4.11, 4.18 (2H, АВ<sub>к</sub>, J<sub>AB</sub> 10.4 Гц, J<sub>к</sub> 7.1 Гц, O-CH<sub>2</sub>, OEt), 7.35 (3H, м, *m,n*-H, Ph), 7.51 (2H, м, *o*-H, Ph).  $\delta_{\text{C}}$  (100 МГц;  $\text{CDCl}_3$ )/м.д.: 13.96 ( $\text{CH}_3$ , Et), 14.23 ( $\text{CH}_3$ , Bu), 23.30, 27.70 ( $\text{OC}(\text{CH}_3)_2$ ), 28.34 ( $\text{CH}_3$ , *t*-Bu), 23.50, 24.18, 24.53, 34.87, 38.10 ( $\text{CH}_2$ ,  $(\text{CH}_2)_5$ ), 26.52, 27.46, 29.25 ( $\text{CH}_2$ , Bu), 37.71 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ , *t*-Bu), 60.60 (O-CH<sub>2</sub>, Et), 80.81 ( $\text{OC}(\text{CH}_3)_2$ ), 89.03 ( $\text{C}^2$ ), 95.17 ( $\text{C}^5$ ), 127.98 (o-C, Ph), 128.65 (m-C, Ph), 128.76 (n-C, Ph), 138.82 (u-C, Ph), 170.10 ( $\text{C}^3$ ), 175.23 ( $\text{C}=\text{O}$ ).

**2-Метил-2-(2-бутил-2-трет-бутил-3-фенил-1,4-диаза-спиро[4,5]децен-3-1-ил-окси)-пропионовой кислоты 4-нитрофениловый эфир (234-D)**

Получали согласно общей методике из НР **234** и **4-нитрофенилового эфира 2-бром-2-метилпропановой кислоты**. Бесцветное стекло. Найдено: С, 69.78; Н, 7.91; N, 7.39 %. Рассчитано для  $C_{32}H_{43}N_3O_5$ : С, 69.92; Н, 7.88; N, 7.64 %.  $\nu_{\max}$  (KBr)/ $cm^{-1}$ : 2958, 2858 ( $CH_3$ ,  $CH_2$ ), 1768 ( $C=O$ ); 1630, 1616, 1593 ( $C=N$ ,  $C=C$ ); 1531, 1348 ( $NO_2$ ).  $\delta_H$  (400 МГц;  $CDCl_3$ )/м.д.: 0.78 (9H, с, 3 $CH_3$ , *t*-Bu при  $C^2$ ), 0.98 (3H, т, J 6.8 МГц,  $CH_3$ , Bu), 1.32 (3H, м,  $CH_2$ ,  $(CH_2)_5$ ), 1.87 (6H, м,  $CH_2$ ,  $(CH_2)_5$ ), 2.63 (1H, м,  $CH_2$ ,  $(CH_2)_5$ ), 1.64, 1.86 (оба 3H, с,  $OC(CH_3)_2$ ), 1.48, 1.77, 1.87 (каждый 2H, м,  $(CH_2)_3$ , Bu), 7.36, 7.50 (3H и 2H, оба м, Ph), 7.31 и 8.29 (4H, AA'BB', J 8 Гц,  $OC_6H_4NO_2$ ).  $\delta_C$  (100 МГц;  $CDCl_3$ )/м.д.: 14.16 ( $CH_3$ , Bu), 23.31, 27.89 ( $OC(CH_3)_2$ ), 23.44, 24.11, 24.48, 35.01, 38.31 ( $CH_2$ ,  $(CH_2)_5$ ), 26.48, 27.56, 29.50 ( $CH_2$ , Bu), 28.52 ( $CH_3$ , *t*-Bu), 37.86 ( $C(CH_3)_3$ , *t*-Bu) 81.23 ( $OC(CH_3)_2$ ), 89.05 ( $C^2$ ), 95.29 ( $C^5$ ), Ph: 128.06 (о-С), 128.60 (м-С), 128.93 (п-С), 138.54 (и-С),  $OC_6H_4NO_2$ : 122.05, 125.19 (С-Н), 145.27 (С-N), 155.47 (С-O), 172.71 (С=O), 169.97 ( $C^3$ ).

**4-Нитрофенил  
ил)амино)окси)пропаноат (267)**

**2-метил-2-(((2-метил-3-(метиламино)бутан-2-**

300 мг (0.74 ммоль) НР **266** [159, 169] хроматографировали на колонке с силикагелем, элюент хлороформ. После хроматографии и удаления растворителя было выделено бесцветное кристаллическое вещество **267** с выходом 127 мг, 51%. Найдено: С, 56.51; Н, 7.48; N, 12.42 %. Рассчитано для  $C_{16}H_{25}N_3O_5$ : С, 56.62; Н, 7.42; N, 12.38.  $\nu_{\max}$  (KBr)/ $cm^{-1}$  3277, 3113 (N-H), 2978 ( $CH_3$ ), 1741 (COO).  $\delta_H$  (300 МГц;  $CDCl_3$ )/м.д. 0.88 и 1.23 (оба 3 H, с,  $CH_3$ ,  $Me_2CNHO$ ), 1.32 (3H, д, J 7.0 Гц,  $CH_3$ , Me-CH), 1.37 и 1.54 (оба 3H, с,  $CH_3$ ,  $Me_2COO$ ), 3.00 (3H, с,  $CH_3$ , N-Me), 4.35 (1H, к, J 7.0 Гц, C-H), 6.97 и 8.13 (оба 2H, AA'BB', J 8.5 Гц,  $OC_6H_4NO_2$ ).  $\delta_C$  (75 МГц;  $CDCl_3$ )/м.д.: 12.29 ( $CH_3$ -CH), 18.10 и 22.81 ( $CH_3$ ,  $Me_2C-NH-O$ ), 24.43 и 25.65 ( $CH_3$ ,  $Me_2C-O$ ), 30.17 ( $CH_3$ , N-Me), 55.48 (C-H), 59.80 (N- $CMe_2$ ), 85.51 (O- $CMe_2$ ),  $OC_6H_4NO_2$ : 115.29 и 125.68 (C-H), 140.15 (C- $NO_2$ ), 163.01 (C-O), 176.27 (C=O).

**3-(3-(1-трет-Бутокси-2-метил-1-оксопропан-2-илокси)-1,2,5-триметил-4,4-диэтилимидазолидин-2-ил)пропаноат натрия (268)**

К раствору 0.50 г (1.21 ммоль) алкоксиамина **246-B** в 6 мл этанола прилили раствор 0.25 г (6.25 ммоль) гидроксида натрия в 2 мл воды. Через 2 ч – после исчезновения исходного соединения по данным ТСХ ( $Al_2O_3$ , хлороформ – ЧХУ 1 : 1) – к реакционной смеси присыпали ~ 1 г гидрокарбоната натрия и удалили этанол при пониженном давлении. К остатку прилили 20 мл бензола и снова упарили смесь при пониженном давлении для удаления остатков воды. После

этого к массе прилили 10 мл изопропанола, не растворившийся неорганический остаток отфильтровали и промыли изопропанолом (3 раза × 3 мл). Органический раствор упарили при пониженном давлении, остаток растерли с сухим диэтиловым эфиром и отфильтровали полученный осадок соли. Выход: 0.46 г (90%).

Гигроскопичные желтоватые кристаллы. Найдено: С, 59.84; Н, 9.13; N, 6.71; золы 7.12 %. Рассчитано для  $C_{21}H_{39}N_2NaO_5$ : С, 59.69; Н, 9.30; N, 6.63, золы 7.34 %.  $\nu_{max}$  (в тонком слое)/ $cm^{-1}$  2977, 2881 ( $CH_3$ ,  $CH_2$ ), 2792 ( $CH_3-N$ ), 1728 ( $C=O$ , в  $COOt-Bu$ ), 1590 ( $C=O$ , в  $COONa$ ).  $\delta_H$  (300 МГц;  $CDCl_3$ )/м.д. 0.87 и 0.99 (оба 3 Н, т, J 7.3 Гц,  $CH_3$ , Et), 0.94-1.07 (3Н, уш. д,  $CH_3$ ,  $C^4-Me$ ), 1.00 (3Н, уш. с,  $CH_3$ ,  $C^2-Me$ ), всего 17Н: 1.22-1.52 (м,  $\underline{CH_2}-CH_2-COO$ ), 1.33-1.38 (уш. с,  $CH_3$ ,  $Me_2CO$ ), 1.47 (уш. с,  $CH_3$ ,  $t-Bu$ ); 1.51-1.85 (4Н, м,  $CH_2$ , Et), 2.04 (3Н, уш. с,  $CH_3$ , N-Me), 2.11-2.50 (2Н, м,  $CH_2COO^-$ ), 2.62 (1Н, м,  $C^4-H$ ).  $\delta_C$  (75 МГц;  $CDCl_3$ )/м.д. 9.23 и 10.08 ( $CH_3$ , Et), 13.38 ( $C^4-CH_3$ ), 15.00 ( $C^2-CH_3$ ), 24.16 и 25.30 ( $CH_3$ ,  $Me_2CO$ ), 27.40 и 29.52 ( $CH_2$ , Et), 27.84 ( $CH_3$ ,  $t-Bu$ ), 31.15 и 31.97 ( $CH_2$ ,  $CH_2-CH_2$ ), 32.61 ( $CH_3$ , N-Me), 62.80 (C-H), 67.25 ( $C^5$ ), 81.04 ( $\underline{C}(CH_3)_3$ ,  $t-Bu$ ), 81.62 ( $OC(CH_3)_2$ ), 83.22 ( $C^2$ ), 174.26 ( $COOt-Bu$ ), 183.03 ( $COO^-$ ).

**2-(2-(2-Карбоксилатоэтил)-2,3,4-триметил-5,5-диэтилимидазолидин-1-илокси)-2-метилпропаноат натрия (269)** получили аналогично описанному для **268** при гидролизе диэфира **246-С**. Выход: 95%.

Желтые кристаллы, гигроскопичное. Найдено: С, 52.05; Н, 7.77; N, 7.67; Na, 11.65 %. Рассчитано для  $C_{17}H_{30}N_2Na_2O_5$ : С, 52.57; Н, 7.79; N, 7.21; Na, 11.84 %.  $\nu_{max}$  (KBr)/ $cm^{-1}$  2973, 2943, 2880 ( $CH_3$ ,  $CH_2$ ), 2793 ( $CH_3-N$ ), 1561 ( $C=O$ , в  $COONa$ ).  $\delta_H$  (300 МГц;  $CD_3OD$ )/м.д. 0.85, 1.03 (оба 3Н, т, J 7.3 Гц,  $CH_3$ , Et), 1.05 (3Н, д, J 6.5 Гц,  $CH_3$ ,  $Me-C^4$ ), 1.05 (3Н, с,  $CH_3$ ,  $C^2-Me$ ), 1.35, 1.40 (6Н, оба с,  $CH_3$ ,  $OC(\underline{CH_3})_2$ ), 1.30-1.48 (1Н, м,  $\underline{CH_2}CH_2CO$ ), 1.51-1.81 (4Н, м,  $CH_2$ , Et), 1.98-2.16 (1Н, м,  $\underline{CH_2}CH_2CO$ ), 2.07 (3Н, с,  $CH_3$ ,  $Me-N$ ), 2.26-2.52 (2Н, м,  $CH_2\underline{CH_2}CO$ ), 2.63 (1Н, к, J 6.5 Гц,  $H-C^4$ ).  $\delta_C$  (75 МГц;  $CD_3OD$ )/м.д. 9.94, 11.04 ( $CH_3$ , Et), 14.12 ( $CH_3$ ,  $C^4-Me$ ), 15.91 ( $CH_3$ ,  $C^2-Me$ ), 26.33, 26.80 ( $OC(\underline{CH_3})_2$ ), 28.46, 32.99 ( $CH_2$ , Et), 35.41 ( $\underline{CH_2}CH_2CO$ ), 33.28 ( $CH_2\underline{CH_2}CO$ ), 33.03 ( $CH_3$ , N-Me), 64.53 (C-H), 68.40 ( $C^5$ ), 83.46 ( $\underline{C}(CH_3)_2CO$ ), 84.48 ( $C^2$ ), 183.12 ( $Me_2C\underline{COO^-}$ ), 185.07 ( $CH_2\underline{COO^-}$ ).

**2-((2-(2-Карбоксилатоэтил)-2,4-диметил-5,5-диэтил-2,5-дигидро-1H-имидазол-1-ил)окси)-2-метилпропаноат натрия (270)** [172]

К раствору 627 мг (1.69 ммоль) алкоксииамина **241-С** в 10 мл этанола прилили раствор 0.5 г (12.50 ммоль) NaOH в 10 мл воды, и реакционную смесь выдерживали при 5°C в течение ночи. Затем растворитель удалили при пониженном давлении, а остаток растворили в 15 мл изопропанола и барботировали  $CO_2$  до pH 6. Раствор профильтровали и снова упарили. Остаток -

стеклообразную массу - растерли с диэтиловым эфиром и отфильтровали. Полученный осадок сушили в вакууме (1-5 мм рт. ст.). Выход: 567 мг (90%). Бесцветный порошок. Найдено: С, 51.49; Н, 7.10; N, 7.14; Na, 12.20 %. Рассчитано для  $C_{16}H_{26}N_2Na_2O_5$ : С, 51.61; Н, 7.04; N, 7.52; Na, 12.35 %.  $\nu_{max}$  (KBr)/ $cm^{-1}$ : 2969, 2943, 2879 ( $CH_2$ ,  $CH_3$ ), 1702, 1662, 1581 (COO).  $\delta_H$  (300 МГц;  $CDCl_3$ ,  $CD_3OD$ )/м.д.: форма А (70%): 0.85 и 0.93 (оба 3H, т, J 7.4 Гц,  $2 \times CH_3$ , Et), 1.36, 1.41, и 1.47 (каждый 3H, с,  $C^2-CH_3$ ,  $(CH_3)_2CO$ ), 1.52-1.69 (3H, м,  $2 \times CH_2$ , Et), 1.70-2.00 (1H, м,  $2 \times CH_2$ , Et), 1.12-1.23, 2.03-2.16, 2.19-2.29 и 2.40-2.57 (каждый 1H, м,  $CH_2-CH_2$ ), 1.88 (3H, с,  $CH_3-C=$ ); форма В (30%): 0.81 и 0.92 (оба 3H, т, J 7.4 Гц,  $2 \times CH_3$ , Et), 1.37, 1.38 и 1.40 (каждый 3H, с,  $C^2-CH_3$ ,  $(CH_3)_2CO$ ), 1.70-2.00 (4H, м,  $2 \times CH_2$ , Et), 1.12-1.23 (1H, м,  $CH_2-CH_2$ ), 2.03-2.16 (1H, м,  $CH_2-CH_2$ ), 2.40-2.57 (2H, м,  $CH_2-CH_2$ ), 1.87 (3H, с,  $CH_3-C=$ ).  $\delta_C$  (75 МГц;  $CDCl_3$ ,  $CD_3OD$ )/м.д.: форма А: 8.51 и 9.87 ( $CH_3$ , Et), 15.56 ( $CH_3$ ,  $C^4-Me$ ), 20.90 ( $CH_3$ ,  $C^2-Me$ ), 23.83 и 24.72 ( $CH_3$ ,  $OC(Me)_2$ ), 26.88 и 28.26 ( $CH_2$ , Et), 31.23 ( $CH_2$ ,  $CH_2CO$ ), 37.93 ( $CH_2$ ,  $C^2-CH_2$ ), 80.26 ( $C^5$ ), 81.23 (C-O-N), 92.53 ( $C^2$ ), 173.74 (C=N), 178.70 и 178.93 (COO); форма В: 8.27 и 9.99 ( $CH_3$ , Et), 15.55 ( $CH_3$ ,  $C^4-Me$ ), 23.94 и 24.58 ( $CH_3$ ,  $OC(Me)_2$ ), 25.57 ( $CH_3$ ,  $C^2-Me$ ), 26.73 и 28.70 ( $CH_2$ , Et), 31.51 ( $CH_2$ ,  $CH_2CO$ ), 32.46 ( $CH_2$ ,  $C^2-CH_2$ ), 80.26 ( $C^5$ ), 81.43 (C-O-N), 92.62 ( $C^2$ ), 173.45 (C=N), 178.37 и 178.87 (COO).

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

**Взаимодействие 3-(гидроксиамино)-3-этилпентанона-2 (115) или 3-(гидроксиамино)-3-метилбутанона-2 (274) с триметилуксусным альдегидом**

### Метод А

К раствору 100 ммоль гидрохлорида 1,2-гидроксиаминокетона (**115** или **274**) в 10 мл метанола прибавляли при перемешивании 2.5 мл 25% водного раствора аммиака и 100 ммоль триметилуксусного альдегида. Суспензию перемешивали 24 ч. Реакционную массу экстрагировали эфиром (3 раза × 5 мл). Объединенную органическую фазу сушили сульфатом магния. Осушитель отфильтровывали, фильтрат упаривали при пониженном давлении. Остаток растирали с гексаном, помещали в холодильник (0 °С) на 10-12 ч. Выпавший осадок 1-гидроксиимидазолина **271** или **275** отфильтровывали, перекристаллизовывали из гексана.

Для выделения **6-трет-бутил-4-метил-3,3-диэтил-3,6-дигидро-2*H*-1,2,5-оксадиазина (272)** фильтрат после выделения соединения **271** упарили при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем, элюент: хлороформ : гексан = 4 : 1.

Для выделения **2,2,3,5,5,6-гексаметил-2,5-дигидропиразина (110а)** водный раствор после экстракции **2-трет-бутил-1-гидрокси-4,5,5-триметил-2,5-дигидро-имидазола (275)** упарили досуха при пониженном давлении, остаток растерли со смесью хлороформ – метанол 10 : 1, осадок отфильтровали. Раствор сушили MgSO<sub>4</sub> и упарили при пониженном давлении. Остаток перекристаллизовали из хлороформа.

При конденсации гидроксиаминокетона **115** с триметилуксусным альдегидом по методу А получены имидазолин **271** (выход 9 %) и оксадиазин **272** (выход 55 %).

При конденсации гидроксиаминокетона **274** с триметилуксусным альдегидом по методу А получены имидазолин **275** (выход: 14 %) и 2,5-дигидропиразин **110а** (выход: 53 %).

### **2-трет-Бутил-1-гидрокси-4-метил-5,5-диэтил-2,5-дигидроимидазол (271)**

Бесцветные кристаллы.  $T_{пл}$  130-131°C. Найдено: С, 68.03; Н, 11.54; N, 13.41 %. Рассчитано для C<sub>12</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O: С, 67.88; Н, 11.39; N, 13.19 %.  $\nu_{max}$  (KBr)/см<sup>-1</sup> 3218 (ОН), 2971, 2955, 2917, 2880 (СН<sub>3</sub>, СН<sub>2</sub>), 1654 (С=N).  $\lambda_{max}$  (EtOH)/нм не поглощает.  $\delta_H$  (300 МГц; CDCl<sub>3</sub>)/м.д.: 0.88, 0.89 (оба 3H, т, J 7.4 Гц, 2СН<sub>3</sub>, Et), 0.98 (9H, с, 3СН<sub>3</sub>, *t*-Bu), 1.30, 2.13 (оба 1H, АВ<sub>к</sub>, J<sub>АВ</sub> 14.5, J<sub>к</sub> 7.3 Гц, СН<sub>2</sub>, Et), 1.51, 1.57 (2H, АВ<sub>к</sub>, J<sub>АВ</sub> 14.6, J<sub>к</sub> 7.4 Гц, СН<sub>2</sub>, Et), 1.91 (3H, д, J 2.1 Гц, СН<sub>3</sub> при С<sup>4</sup>), 4.43 (1H, к, J 2.1 Гц, Н-С<sup>2</sup>), 4.60 (1H, ушир. с, ОН).  $\delta_C$  (75 МГц; CDCl<sub>3</sub>)/м.д. 8.79, 9.63 (СН<sub>3</sub>, Et), 16.90

(CH<sub>3</sub> при C<sup>4</sup>), 25.93, 30.37 (CH<sub>2</sub>, Et), 26.22 (CH<sub>3</sub>, *t*-Bu), 35.39 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 79.44 (C<sup>5</sup>), 100.10 (C<sup>2</sup>-H), 174.70 (C<sup>4</sup>).

### **2-трет-Бутил-1-гидрокси-4,5,5-триметил-2,5-дигидроимидазол (275)**

Бесцветные кристаллы. T<sub>пл</sub> 150-154°C. Найдено: С, 65.08; Н, 10.76; N, 15.34 %. Рассчитано для C<sub>10</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O: С, 65.18; Н, 10.94; N, 15.20 %.  $\nu_{\max}$  (KBr)/см<sup>-1</sup> 3169 (ОН), 2960, 2927, 2866 (CH<sub>3</sub>), 1648 (C=N).  $\lambda_{\max}$  (EtOH)/нм не поглощает.  $\delta_{\text{H}}$  (300 МГц; CDCl<sub>3</sub>)/м.д. 0.86 (9H, с, 3CH<sub>3</sub>, *t*-Bu), 1.05, 1.13 (оба 3H, с, 2CH<sub>3</sub> при C<sup>5</sup>), 1.855 (3H, д, J 2.1 МГц, CH<sub>3</sub> при C<sup>4</sup>), 3.73 (1H, ушир. с, ОН), 4.13 (1H, к, J 2.1 МГц, Н-C<sup>2</sup>).  $\delta_{\text{C}}$  (100 МГц; CDCl<sub>3</sub>, CD<sub>3</sub>OD)/м.д. 14.41 (CH<sub>3</sub> при C<sup>4</sup>), 16.38, 23.74 (CH<sub>3</sub> при C<sup>5</sup>), 24.83 (CH<sub>3</sub>, *t*-Bu), 33.51 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 71.94 (C<sup>5</sup>), 96.55 (C<sup>2</sup>-H), 178.64 (C<sup>4</sup>).

### **6-трет-Бутил-4-метил-3,3-диэтил-3,6-дигидро-2H-1,2,5-оксадиазин (272)**

Бесцветные кристаллы T<sub>пл</sub> 41-43°C. Масс-спектр (Система капиллярного напуска, T = 140° C), m/z (Iотн(%)): 212 [M]<sup>+</sup> (3.5); 181 [M-NOH]<sup>+</sup> (33); 166 [M-NOH-CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup> (21); 124 [M-NOH-*t*-Bu]<sup>+</sup> (100). Найдено: m/z 181.18464 [M-NOH]<sup>+</sup>. C<sub>12</sub>H<sub>23</sub>N. Вычислено: M-NOH = 181.18304.  $\nu_{\max}$  (KBr)/см<sup>-1</sup>: 1662 (C=N).  $\delta_{\text{H}}$  (300 МГц; CDCl<sub>3</sub>)/м.д.: 0.80 и 0.91 (оба т, по 3H, CH<sub>3</sub>, Et, J 7.5), 0.91 (с, 9H, *t*-Bu), 1.40 и 1.55 (AB к, CH<sub>2</sub>, J<sub>AB</sub> 15.0, J<sub>к</sub> 7.5), 1.54 и 1.78 (AB к, CH<sub>2</sub>, J<sub>AB</sub> 14.5, J<sub>к</sub> 7.5), 1.91 (д, 3H, Me, J 2.1), 4.43 (к, 1H, CH, J 2.1).  $\delta_{\text{C}}$  (75 МГц; CDCl<sub>3</sub>)/м.д.: 7.8 и 8.5 (CH<sub>3</sub>, Et), 21.9 (Me), 25.2 (CH<sub>3</sub>, *t*-Bu), 26.2 и 30.4 (CH<sub>2</sub>), 35.2 (C(Me)<sub>3</sub>), 61.8 (C(Me)<sub>2</sub>), 96.2 (CH), 169.0 (C=N).

### **2,2,3,5,5,6-Гексаметил-2,5-дигидропиразин (110a)**

Бесцветное кристаллическое вещество. Данные спектров ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C соединения **110a** идентичны характеристикам заведомого образца [85]. Найдено: С, 51.53; Н, 9.02; N, 11.70 %. Вычислено для C<sub>10</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>\*2H<sub>2</sub>O: С, 51.26; Н, 9.46; N, 11.96 %.  $\nu_{\max}$  (KBr)/см<sup>-1</sup>: 3441 (ОН), 1672, 1634 (C=N).

### **Метод В**

К раствору 100 ммоль гидрохлорида 1,2-гидроксиаминокетона (**115** или **274**) в 10 мл метанола прибавляли при перемешивании 3 г ацетата аммония и 100 ммоль триметилуксусного альдегида. Через 5-7 ч реакционную массу разбавляли водой в 2 раза и помещали на 10-12 ч в холодильник, выпавший осадок имидазолина отфильтровывали, промывали водой и высушивали.

Дигидропиразин **110a** выделяли из водного фильтрата способом, описанным в методе А.

При конденсации гидроксиаминокетона **115** с триметилуксусным альдегидом по методу В получен имидазолин **271** с выходом 79 %.

При конденсации гидроксиаминокетона **274** с триметилуксусным альдегидом по методу В получены имидазолин **275** (выход: 7 %) и 2,5-дигидропиразин **110a** (выход: 90 %).

**6-трет-Бутил-4-метил-2-нитрозо-3,3-диэтил-3,6-дигидро-2H-1,2,5-оксадиазин (273)**

К раствору 2.73 г (12.9 ммоль) соединения **272** в 10 мл четыреххлористого углерода прилили 5 мл (36 ммоль) триэтиламина. 6 мл (58.5 ммоль) изопропилнитрита прибавляли порциями по 0.5-1.5 мл в течение 5 ч. Смесь выдержали 12 ч. Затем отогнали растворитель при пониженном давлении, остаток растворили в 10 мл диэтилового эфира и промыли водой (3 раза × 5 мл) для удаления солей триэтиламина. Органический раствор сушили сульфатом магния. Осушитель отфильтровали, фильтрат упарили. Остаток перекристаллизовали из гексана. Выход: 2.56 г (82 %). Желтоватые кристаллы.  $T_{пл}$  52-53°C. Найдено: С, 60.01; Н, 9.95; N, 17.45 %.  $C_{12}H_{23}N_3O_2$ . Вычислено: С, 59.72; Н, 9.61; N, 17.41 %.  $\nu_{max}$  (KBr)/ $cm^{-1}$ : 1666 (C=N).  $\delta_H$  (200 МГц;  $CDCl_3$ )/м.д.: 0.85 и 0.86 (оба т, по 3H,  $CH_3$ , Et, J 7.5), 0.99 (с, 9H, *t*-Bu), 2.00 (м, 3H,  $CH_2$ , Et) и 2.60 (дк,  $CH_2$ ,  $J_d$  14.7,  $J_k$  7.5), 2.05 (д, 3H, Me, J 2.0), 4.63 (к, 1H, CH, J 2.0).  $\delta_C$  (75 МГц;  $CDCl_3$ )/м.д.: 8.0 и 8.9 ( $CH_3$ , Et); 20.9 (Me), 24.7 ( $CH_3$ , *t*-Bu), 28.0 и 32.3 ( $CH_2$ ), 35.7 ( $\underline{C}(Me)_3$ ), 74.0 ( $\underline{C}(Me)_2$ ), 98.3 (CH), 164.5 (C=N).

**2-трет-Бутил-5-метил-4,4-диэтил-4H-имидазол-3-оксид (277)**

К раствору 1.92 г (9.1 ммоль) имидазолина **271** в 15 мл хлороформа, прибавили 5 г диоксида свинца и перемешивали 20 мин. Отфильтровали окислитель, промыли его хлороформом. Растворитель отогнали при пониженном давлении, а остатки удалили в струе воздуха за 12 ч. Остаток перекристаллизовали из гексана. Выход: 1.82 г (95 %). Крупные оранжевые кристаллы  $T_{пл}$  72-74°C. Найдено: С, 68.89; Н, 10.50; N, 13.10 %. Рассчитано для  $C_{12}H_{22}N_2O$ : С, 68.53; Н, 10.54; N, 13.32 %.  $\nu_{max}$  (KBr)/ $cm^{-1}$  2979, 2957, 2873, 2867 ( $CH_3$ ,  $CH_2$ ), 1571, 1525 (C=N).  $\lambda_{max}$  (EtOH)/нм 216 (lg  $\epsilon$  3.20), 315 (lg  $\epsilon$  3.60).  $\delta_H$  (300 МГц;  $CDCl_3$ )/м.д. 0.45 (6H, т, J 7.4 МГц, 2 $CH_3$ , Et), 1.36 (9H, с, 3 $CH_3$ , *t*-Bu), 1.62, 1.92 (оба 2H,  $AB_k$ ,  $J_{AB}$  14.0,  $J_k$  7.4 МГц, 2 $CH_2$ , Et), 2.11 (3H, с,  $CH_3$  при  $C^5$ ).  $\delta_C$  (75 МГц;  $CDCl_3$ )/м.д. 6.98 ( $CH_3$ , Et), 17.17 ( $CH_3$  при  $C^5$ ), 26.08 ( $CH_3$ , *t*-Bu), 28.14 ( $CH_2$ , Et), 33.24 ( $\underline{C}(CH_3)_3$ ), 88.78 ( $C^4$ ), 157.69 ( $C^2$ ), 178.63 ( $C^5$ ).

**2-трет-Бутил-5-((гидроксиимино)метил)-4,4-диэтил-4H-имидазол-3-оксид (278)**

**Метод А**

К раствору 0.5 г (2.4 ммоль) соединения **271** в 4 мл хлороформа прибавили 0.4 мл триэтиламина. Реакционный сосуд накрывали колпаком, чтобы избежать попадания в реакционную массу азотной кислоты, образующейся на стенках сосуда в результате окисления на воздухе выделяющегося NO. К раствору небольшими порциями прибавили 1.1 мл (10.5 ммоль) изо-

пропилнитрита. Через 24 часа – после исчезновения исходного соединения, по данным ТСХ, – раствор промыли 5% водным раствором гидроксида натрия (2 раза × 10 мл). Водную фазу подкислили уксусной кислотой до pH 6-7, при этом окраска раствора сменилась с рыжей на желтую. Экстрагировали хлороформом (2 раза × 10 мл). Экстракт сушили сульфатом магния. Осушитель отфильтровали, фильтрат упарили при пониженном давлении. Выпавший осадок оксима отфильтровали и промыли смесью гексан - этилацетат (2 : 3). Выход: 0.23 г (41 %).

### Метод В

К охлажденной до  $-10^{\circ}\text{C}$  суспензии изопропилата натрия в изопропанол, приготовленной из 2.2 г натрия и 112 мл изопропанола, прилили 1.5 мл (14.6 ммоль) изопропилнитрита и раствор 1.7 г (8.1 ммоль) 4*H*-имидазол-3-оксида **277** в минимальном количестве изопропанола. Реакционную смесь оставили при температуре  $-10^{\circ}\text{C}$  на 24 ч, до исчезновения исходного соединения в смеси по данным ТСХ (Sorbfil, элюент этилацетат – гексан 1 : 1). Затем изопропанол из смеси удалили при пониженном давлении. Остаток растворили в 20 мл воды и экстрагировали диэтиловым эфиром (3 раза × 5 мл). Водную фазу подкислили уксусом до pH 6 и экстрагировали хлороформом (2 раза × 5 мл). Экстракт сушили сульфатом магния, осушитель отфильтровали, фильтрат упарили при пониженном давлении, а остаток растерли со смесью этилацетат – гексан 1 : 2 и отфильтровали. Выход: 0.8 г (41%).

Рыжие кристаллы.  $T_{\text{пл}}$  210-212 $^{\circ}\text{C}$ . Найдено: С, 60.02; Н, 8.45; N, 17.41 %. Рассчитано для  $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2$ : С, 60.23; Н, 8.84; N, 17.56 %.  $\nu_{\text{max}}$  (KBr)/ $\text{cm}^{-1}$  1538, 1511 (C=N).  $\lambda_{\text{max}}$  (EtOH)/нм 230 (lg  $\epsilon$  4.11), 279 (lg  $\epsilon$  3.35), 372 (lg  $\epsilon$  3.80).  $\delta_{\text{H}}$  (300 МГц;  $\text{CDCl}_3$ )/м.д. 0.51 (6H, т, J 7.35 МГц, 2CH<sub>3</sub>, Et), 1.45 (9H, с, 3CH<sub>3</sub>, *t*-Bu), 2.15 (4H, к, J 7.35, 2CH<sub>2</sub>, Et), 7.98 (1H, с, C<sup>5</sup>-CH=), 12.32 (1H, с, =N-OH).  $\delta_{\text{C}}$  (75 МГц;  $\text{CDCl}_3$ )/м.д. 7.17 (CH<sub>3</sub>, Et), 26.03 (CH<sub>3</sub>, *t*-Bu), 30.31 (CH<sub>2</sub>, Et), 33.70 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 89.65 (C<sup>4</sup>), 144.01 (C<sup>5</sup>-CH=), 161.41 (C<sup>2</sup>), 172.68 (C<sup>5</sup>).

### 2-трет-Бутил-5-циано-4,4-диэтил-4*H*-имидазол-3-оксид (280)

К раствору 2.71 г (11.3 ммоль) оксима **278** в 50 мл хлороформа прилили 2.3 мл триэтиламина и присыпали небольшими порциями 1.92 г (10.1 ммоль) *n*-толуолсульфохлорида, избегая сильного нагревания реакционной смеси, в течение 30 мин. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ (sorbfil – SiO<sub>2</sub>, элюент – хлороформ). Выдержали реакционную массу еще 1 ч, до исчезновения исходного соединения, затем промыли ее насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили сульфатом магния. Осушитель отфильтровали, фильтрат упарили при пониженном давлении. Остаток перекристаллизовали из гексана. Выход: 1.9 г (76 %). Желтые кристаллы.  $T_{\text{пл}}$  63-65 $^{\circ}\text{C}$ . Найдено: С, 65.02; Н, 8.64; N, 18.88 %. Рассчитано для  $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}$ : С, 65.13; Н, 8.65; N, 18.99 %.  $\nu_{\text{max}}$  (KBr)/ $\text{cm}^{-1}$  2966, 2937, 2880 (CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>), 2216 (C≡N), 1522 (C=N).  $\lambda_{\text{max}}$



(EtOH)/нм 377 ( $\lg \varepsilon$  3.85).  $\delta_{\text{H}}$  (300 МГц;  $\text{CDCl}_3$ )/м.д. 0.58 (6H, т, J 7.4 Гц,  $\text{CH}_3$ , Et), 1.38 (9H, с,  $3\text{CH}_3$ , *t*-Bu), 1.91, 2.00 (4H, АВ<sub>к</sub>, J<sub>АВ</sub> 14.6, J<sub>к</sub> 7.4 Гц,  $\text{CH}_2$ , Et).  $\delta_{\text{C}}$  (75 МГц;  $\text{CDCl}_3$ )/м.д. 6.84 ( $\text{CH}_3$ , Et), 25.79 ( $\text{CH}_3$ , *t*-Bu), 28.75 ( $\text{CH}_2$ , Et), 33.52 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 91.67 ( $\text{C}^4$ ), 111.70 ( $\text{C}\equiv\text{N}$ ), 146.63 ( $\text{C}^2$ ), 159.75 ( $\text{C}^5$ ).

**2-трет-Бутил-5-((3-(диэтиламино)пропил)(этил)амино)-4,4-диэтил-4H-имидазол-3-оксид (276a)**

К раствору 1.8 г (8.15 ммоль) нитрила **280** в 15 мл хлороформа прилили 3 мл (17.09 ммоль) N,N,N'-триэтилпропан-1,3-диамина и перемешивали 12 ч. Затем растворитель отогнали при пониженном давлении и перемешивали еще 12 ч. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ (окись алюминия, элюент – гексан : хлороформ = 1 : 3). После исчезновения исходного соединения реакцию смесь хроматографировали на колонке с окисью алюминия, элюент: эфир - гексан = 1 : 1. Выход: 1.8 г (63 %). Желтоватое масло. Найдено: С, 66.27; Н, 11.08; N, 18.14 %. Рассчитано для  $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}\times\text{HCN}$ : С, 66.45; Н, 10.89; N, 18.45 %.  $\nu_{\text{max}}$  (в тонком слое)/ $\text{cm}^{-1}$  2968, 2933, 2876 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_2$ ), 2805 ( $\text{CH}_2$  при N), 1570 ( $\text{NR}_2$  деф.), 1540, 1505 ( $\text{C}=\text{N}$ ).  $\lambda_{\text{max}}$  (EtOH)/нм нет поглощения.  $\delta_{\text{H}}$  (400 МГц;  $\text{CDCl}_3$ )/м.д. 0.40 (6H, т, J 7.28 МГц,  $2\text{CH}_3$ , Et при  $\text{C}^4$ ), 0.85 (6H, т, J 7.12 МГц,  $2\text{CH}_3$ ,  $\text{Et}_2\text{N}$ ), 1.06 (3H, т, J 7.00 МГц,  $\text{CH}_3$ ,  $\text{EtN-C}^5$ ), 1.29 (9H, с,  $3\text{CH}_3$ , *t*-Bu), 1.62, 1.76 (оба 2H, АВ<sub>к</sub>, J<sub>АВ</sub> 14.5, J<sub>к</sub> 7.28 МГц,  $2\text{CH}_2$ , Et при  $\text{C}^4$ ), 2.17 (2H, ушир. м,  $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$ ), 2.26 (2H, т, J 7.01 МГц,  $\text{CH}_2\text{-NEt}_2$ ), 2.35 (4H, к, J 7.12 МГц,  $2\text{CH}_2$ ,  $\text{Et}_2\text{N}$ ), 3.21 (2H, т, J 7.32 МГц,  $\text{CH}_2\text{-EtN-C}^5$ ), 3.29 (2H, к, J 7.00 МГц,  $\text{CH}_2$ ,  $\text{EtN-C}^5$ ).  $\delta_{\text{C}}$  (75 МГц;  $\text{CDCl}_3$ )/м.д. 7.55 ( $\text{CH}_3$ , Et при  $\text{C}^4$ ), 11.63 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{Et}_2\text{N}$ ), 13.28 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{EtN-C}^5$ ), 25.45 ( $\text{CH}_2$ , Et при  $\text{C}^4$ ), 26.22 ( $\text{CH}_3$ , *t*-Bu), 30.51 ( $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$ ), 33.40 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 43.47 ( $\text{CH}_2\text{-EtN-C}^5$ ), 46.41 ( $\text{CH}_2\text{-NEt}_2$ ), 46.81 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{NEt}_2$ ), 50.24 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{EtN-C}^5$ ), 91.69 ( $\text{C}^4$ ), 156.84 ( $\text{C}^2$ ), 170.05 ( $\text{C}^5$ ).

**2-трет-Бутил-5-метиламино-4,4-диэтил-4H-имидазол-3-оксид (276b)**

При перемешивании продували раствор 0.24 г (1.1 ммоль) нитрила **280** в 2-3 мл хлороформа газообразным метиламином, который получали, прибавляя 20 % водный раствор  $\text{MeNH}_2$  к твердому гидроксиду натрия, в течение 10-20 мин. После завершения процесса (отсутствие исходного нитрила согласно данным ТСХ (DC-Alufolien, элюент: хлороформ) реакцию смесь промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия (2 раза  $\times$  3 мл), сушили карбонатом натрия, осушитель отфильтровали, фильтрат упарили при пониженном давлении. Выход: 0.23 г (94 %). Желтоватые кристаллы.  $T_{\text{пл}}$  266-270°C (этилацетат) Найдено: С, 63.53; Н, 10.35; N, 18.96 %. Рассчитано для  $\text{C}_{12}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}$ : С, 63.96; Н, 10.29; N, 18.65 %.  $\nu_{\text{max}}$  (KBr)/ $\text{cm}^{-1}$  3248, 3190, 3116 (N-H водородные связи), 2983, 2899 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_2$ ), 1624 (N-H деф.), 1539 ( $\text{C}=\text{N}$ ).  $\lambda_{\text{max}}$  (EtOH)/нм 326 ( $\lg \varepsilon$  3.79).  $\delta_{\text{H}}$  (400 МГц;  $\text{CDCl}_3$ )/м.д. 0.58 (6H, т, J 7.3 Гц,  $\text{CH}_3$ , Et), 1.37 (9H, с,  $\text{CH}_3$ , *t*-Bu), 1.52, 1.91 (оба

2H,  $A_{\text{Вк}}$ ,  $J_{\text{АВ}}$  14.0,  $J_{\text{к}}$  7.3 Гц,  $\text{CH}_2$ , Et), 2.93 (3H, с,  $\text{CH}_3\text{-N}$ ), 4.17 (1H, уш. с, H-N).  $\delta_{\text{С}}$  (100 МГц;  $\text{CDCl}_3$ )/м.д. 6.88 ( $\text{CH}_3$ , Et), 26.19 ( $\text{CH}_3$ , *t*-Bu), 27.89 ( $\text{N-CH}_3$ ), 28.32 ( $\text{CH}_2$ , Et), 33.68 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ , *t*-Bu), 81.04 ( $\text{C}^4$ ), 165.54 ( $\text{C}^2$ ), 173.68 ( $\text{C}^5$ ).

**Взаимодействие 2-трет-бутил-5-метиламино-4,4-диэтил-4H-имидазол-3-оксида (276b) с бутиллитием**

Суспензию 0.23 г (1.0 ммоль) 4H-имидазол-3-оксида **276b** в 5 мл толуола прибавили к 5 мл 2.6 М раствора бутиллития в толуоле, перемешивали при нагревании до  $\sim 80^\circ\text{C}$  в течение 6 ч. После разложения реакционной смеси водой, провели окисление диоксидом марганца согласно общей методике. Для полученной смеси продуктов записали спектр ЭПР, в котором присутствует малоинтенсивный триплетный сигнал ( $a_{\text{N}} \sim 14$  Гс).

**1-Гидрокси-4-метил-5,5-диэтил-2,5-дигидроимидазол (282)**

К раствору 6 г (33 ммоль) гидрохлорида гидроксиаминокетона **115** в 10 мл метанола прилили 10 мл (66 ммоль) 20 % водного раствора формальдегида. К охлажденной до  $-15^\circ\text{C}$  смеси по каплям прибавили 9 мл 25 % водного раствора аммиака. Через 2 ч из реакционной массы при пониженном давлении удалили метанол, остаток промыли смесью: изопропанол - этилацетат = 1 : 2 (3 раза  $\times$  20 мл). Полученный экстракт промыли насыщенным водным раствором NaCl (2 раза  $\times$  20 мл), сушили сульфатом магния, осушитель отфильтровали, фильтрат упарили при пониженном давлении. Продукт использовали в дальнейшем синтезе без дополнительной очистки. Выход неочищенного продукта: 4.9 г (95 %). Для получения аналитического образца порцию вещества хроматографировали на колонке с силикагелем, элюент хлороформ.

Бесцветное масло. Найдено: С, 61.26; Н, 10.31; N, 17.51 %. Рассчитано для  $\text{C}_8\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$ : С, 61.50; Н, 10.32; N, 17.93 %.  $\nu_{\text{max}}$  (в тонком слое)/ $\text{см}^{-1}$  3207 (ОН), 2922, 2879 ( $\text{CH}_3, \text{CH}_2$ ), 1651 ( $\text{C}=\text{N}$ ).  $\lambda_{\text{max}}$  (EtOH)/нм не поглощает.  $\delta_{\text{H}}$  (400 МГц;  $\text{CDCl}_3$ )/м.д. 0.82 (6H, т,  $J$  7.4 Гц,  $\text{CH}_3$ , Et), 1.49, 1.70 (оба 2H,  $A_{\text{Вк}}$ ,  $J_{\text{АВ}}$  14.4 Гц,  $J_{\text{к}}$  7.4 Гц,  $\text{CH}_2$ , Et), 1.89 (3H, т,  $J$  1.8 Гц,  $\text{CH}_3\text{-C}_4$ ), 4.72 (2H, к,  $J$  1.8 Гц,  $\text{N-CH}_2\text{-N}$ ).  $\delta_{\text{С}}$  (100 МГц;  $\text{CDCl}_3$ )/м.д. 8.71 ( $\text{CH}_3$ , Et), 16.86 ( $\text{CH}_3$  при  $\text{C}^4$ ), 26.21 ( $\text{CH}_2$ , Et), 79.49 ( $\text{C}^5$ ), 84.80 ( $\text{C}^2$ ), 176.19 ( $\text{C}^4$ ).

**5-((Гидроксиимино)метил)-4,4-диэтил-4H-имидазол-3-оксид (283)**

Синтез оксима **283** осуществили по аналогии с методом А получения оксима **278**. Исходное соединение **282** растворили в минимальном объеме гексана. Через 24 часа после прибавления изопропилнитрита, выпавший осадок оксима **283** отфильтровали и промыли смесью этилацетат – гексан (1 : 1). Выход: 87 %. Желтые кристаллы.  $T_{\text{пл}}$   $178^\circ\text{C}_{\text{разл}}$  (этилацетат). Найдено: С, 52.54; Н, 7.20; N, 22.61 %. Рассчитано для  $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2$ : С, 52.45; Н, 7.15; N, 22.94 %.  $\nu_{\text{max}}$

(KBr)/ $\text{cm}^{-1}$  1531 (C=N), 1004 (N-O).  $\lambda_{\text{max}}$  (EtOH)/нм 230 ( $\lg \varepsilon$  3.92), 355 ( $\lg \varepsilon$  3.85).  $\delta_{\text{H}}$  (400 МГц; ДМСО- $d_6$ )/м.д. 0.45 (6H, т, J 7.3 Гц, CH<sub>3</sub>, Et), 1.86, 2.04 (4H, АВ<sub>к</sub>, J<sub>АВ</sub> 13.6 Гц, J<sub>к</sub> 7.3 Гц, CH<sub>2</sub>, Et), 7.94 (1H, с, C<sup>5</sup>-CH=), 8.29 (1H, с, =C<sup>2</sup>-H).  $\delta_{\text{C}}$  (100 МГц; ДМСО- $d_6$ )/м.д. 7.41 (CH<sub>3</sub>, Et), 30.32 (CH<sub>2</sub>, Et), 88.46 (C<sup>4</sup>), 141.94 (C<sup>2</sup>), 144.41 (C<sup>5</sup>-CH=), 171.24 (C<sup>5</sup>).

**5-Циано-4,4-диэтил-4H-имидазол-3-оксид (284)** получили аналогично нитрилу **280**. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ (sorbfil – SiO<sub>2</sub>, элюент хлороформ – гексан = 1 : 1). Вещество выделили хроматографией на колонке с силикагелем, элюент хлороформ – гексан (градиент от 1 : 2 до 1 : 1). Выход: 80 %.

Желтые кристаллы.  $T_{\text{пл}}$  43-45°C (гексан). Найдено: С, 58.21; Н, 6.70; N, 25.61 %. Рассчитано для C<sub>8</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O: С, 58.17; Н, 6.71; N, 25.44 %.  $\nu_{\text{max}}$  (KBr)/ $\text{cm}^{-1}$  2981, 2932, 2887 (CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>), 2220 (C≡N), 1521 (C=N).  $\lambda_{\text{max}}$  (EtOH)/нм 358 ( $\lg \varepsilon$  3.85).  $\delta_{\text{H}}$  (300 МГц; CDCl<sub>3</sub>)/м.д. 0.62 (6H, т, J 7.4 Гц, CH<sub>3</sub>, Et), 1.92, 2.02 (4H, АВ<sub>к</sub>, J<sub>АВ</sub> 15, J<sub>к</sub> 7.4, CH<sub>2</sub>, Et), 8.70 (1H, с, H-C<sup>2</sup>).  $\delta_{\text{C}}$  (75 МГц; CDCl<sub>3</sub>)/м.д. 6.88 (CH<sub>3</sub>, Et), 28.61 (CH<sub>2</sub>, Et), 91.35 (C<sup>4</sup>), 111.38 (C≡N), 141.13 (C<sup>2</sup>), 148.42 (C<sup>5</sup>).

#### **5-Диметиламино-4,4-диэтил-4H-имидазол-3-оксид (281)**

К раствору 1.62 г (9.7 ммоль) нитрила **284** в 10 мл сухого хлороформа прилили 3 мл (45.3 ммоль) диметиламина. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ (элюент – гексан : хлороформ = 1 : 3). Через 1 ч растворитель удалили при пониженном давлении, остаток разбавили 20 мл воды и промыли диэтиловым эфиром (6 раз × 5 мл). Затем рН водного раствора довели до 9-10 добавлением карбоната калия и насытили раствор NaCl. Полученный раствор промыли 1 раз диэтиловым эфиром и экстрагировали хлороформом (4 раза × 20 мл). Экстракт сушили карбонатом натрия, осушитель отфильтровали, фильтрат упарили при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке с Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, элюент: хлороформ. Выход: 0.71 г (40 %).

Желтые кристаллы. Вещество гигроскопично.  $T_{\text{пл}}$  163.6 °C (этилацетат – гексан (1 : 2)). Найдено: С, 56.02; Н, 9.35; N, 21.65 %. Рассчитано для C<sub>9</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O × 0.5H<sub>2</sub>O: С, 56.22; Н, 9.44; N, 21.86 %.  $\nu_{\text{max}}$  (KBr)/ $\text{cm}^{-1}$  2976, 2940, 2881 (CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>), 1617 (NMe<sub>2</sub> деф.), 1618 (C=N).  $\lambda_{\text{max}}$  (EtOH)/нм 342 ( $\lg \varepsilon$  3.84).  $\delta_{\text{H}}$  (300 МГц; CDCl<sub>3</sub>)/м.д. 0.56 (6H, т, J 7.2 Гц, CH<sub>3</sub>, Et), 1.74, 2.02 (оба 2H, АВ<sub>к</sub>, J<sub>АВ</sub> 14.2 Гц, J<sub>к</sub> 7.2 Гц, CH<sub>2</sub>, Et), 3.01 (6H, с, CH<sub>3</sub>, NMe<sub>2</sub>), 7.39 (1H, с, H-C<sup>2</sup>=).  $\delta_{\text{C}}$  (75 МГц; CDCl<sub>3</sub>)/м.д. 7.22 (CH<sub>3</sub>, Et), 26.47 (CH<sub>2</sub>, Et), 37.41 (CH<sub>3</sub>, NMe<sub>2</sub>), 81.85 (C<sup>4</sup>), 141.65 (C<sup>2</sup>), 171.96 (C<sup>5</sup>).

#### **2-трет-Бутил-5-диметиламино-4,4-диэтил-4H-имидазол-3-оксид (276с)**

##### **Метод А**

Реакцию карбонитрила **280** с диметиламином и последующую очистку продукта провели аналогично описанному для синтеза амида **281**. Выход: 78 %.

## Метод В

К раствору 0.61 г (3.33 ммоль) 4*H*-имидазола **281** в ТГФ осторожно прибавили по каплям 15 мл 0.5 М раствора *трет*-бутилмагний хлорида в абсолютном диэтиловом эфире. Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 0.5 ч, до исчезновения исходного соединения по данным ТСХ (DC-Alufolien элюент: гексан – хлороформ, 1 : 3). Затем осторожно, по каплям прибавили воду до образования вязкой неорганической фазы. Органический раствор декантировали. Неорганическую массу 2-3 раза промыли эфиром. Объединенный органический экстракт сушили карбонатом натрия, осушитель отфильтровали, фильтрат упарили при пониженном давлении. Остаток растворили в 30 мл хлороформа и энергично перемешивали с 30 г диоксида свинца в течение 1 ч. Окислитель отфильтровали, а фильтрат упарили при пониженном давлении. Очистку продукта провели аналогично указанному в методе А. Выход: 0.46 г (58 %).

Желтые кристаллы.  $T_{пл}$  105.4 °С (этилацетат – гексан, 1 : 2). Найдено: С, 65.53; Н, 10.70; N, 17.71 %. Рассчитано для  $C_{13}H_{25}N_3O$ : С, 65.23; Н, 10.53; N, 17.56 %. ИК,  $\nu_{max}$  (KBr)/ $cm^{-1}$  2972, 2950, 2864 ( $CH_3$ ,  $CH_2$ ), 1599 ( $NMe_2$  деф.), 1537 ( $C=N$ ).  $\lambda_{max}$  (EtOH)/нм 338 ( $lg \epsilon$  3.77).  $\delta_H$  (400 МГц;  $CDCl_3$ )/м.д.: 0.55 (6H, т, J 7.4 Гц,  $CH_3$ , Et), 1.30 (9H, с,  $CH_3$ , *t*-Bu), 1.67, 2.06 (оба 2H, АВ<sub>к</sub>, J<sub>АВ</sub> 14.2 Гц, J<sub>к</sub> 7.4 Гц,  $CH_2$ , Et), 3.02 (6H, с,  $CH_3$ ,  $NMe_2$ ).  $\delta_C$  (100 МГц;  $CDCl_3$ )/м.д. 7.65 ( $CH_3$ , Et), 26.10 ( $CH_3$ , *t*-Bu), 27.01 ( $CH_2$ , Et), 37.49 ( $CH_3$ ,  $NMe_2$ ), 82.62 ( $C^4$ ), 160.05 ( $C^2$ ), 170.34 ( $C^5$ ).

### **2-трет-Бутил-2-бутил-4-диметиламино-5,5-диэтил-2,5-дигидроимидазол-1-оксил (285)**

К раствору 0.68 г (2.8 ммоль) амидина **276с** в смеси гексан – бензол 1 : 1 при перемешивании в атмосфере аргона прибавили 2.5 мл 2.5 М раствора бутиллития в гексане. Через 15 ч реакционную смесь осторожно погасили водой при охлаждении на ледяной бане. Органический слой отделили, а водный экстрагировали диэтиловым эфиром (2 раза × 5мл). Объединенный экстракт сушили сульфатом натрия и окислили 3 г  $PbO_2$  при энергичном перемешивании в течение 1 ч. Далее окислитель отфильтровали, фильтрат упарили досуха при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке с  $Al_2O_3$ , элюент: смесь диэтиловый эфир – гексан, 1 : 50. Выход НР **285**: 0.57 г (68 %). Желтое масло.

Для подтверждения строения НР **285** был получен **2-трет-бутил-2-бутил-4-диметиламино-5,5-диэтил-2,5-дигидроимидазол-1-оксил гидрохлорид (285\*HCl)**

Для этого 0.2 г (0.67 ммоль) НР **285** растворили в 2 мл диэтилового эфира, прилили к раствору 2мл воды и в полученную двухфазную систему при перемешивании прибавили по каплям 3.5 % водный раствор HCl до pH 3. После чего органический слой отделили, водный од-

нократно промыли эфиром (2 мл) и упарили досуха при пониженном давлении. Выход неочищенного продукта составил 0.22 г (99%). Остаток дважды перекристаллизовали из смеси изопропанол – диэтиловый эфир, 1 : 5.

Светло-желтые кристаллы.  $T_{пл}$  152.7 °C (изопропанол – диэтиловый эфир, 1 : 5). Найдено: С, 60.97; Н, 10.57; Cl, 10.60; N, 12.79 %. Рассчитано для  $C_{17}H_{35}ClN_3O$ : С, 61.33; Н, 10.60; Cl, 10.65; N, 12.62 %.  $\nu_{max}$  (KBr)/ $cm^{-1}$  2962, 2875 ( $CH_3$ ,  $CH_2$ ), 1665 ( $NMe_2$  деф.).

## 8.5 Синтез пространственно затрудненных нитроксильных радикалов ряда пирролидина

### Взаимодействие производных 3,3,5-триметил-3,4-дигидро-2*H*-пиррол-1-оксида с реактивами Гриньяра

Реакции пирролин-*N*-оксидов с магниорганическими соединениями проводили по общей методике обработки циклических нитронов реактивами Гриньяра (см. раздел 8.1 данной главы), но после завершения присоединения реактива Гриньяра к реакционной массе вместо воды осторожно прибавляли по каплям насыщенный раствор хлорида аммония. Органическую фазу отделяли на делительной воронке, неорганическую – экстрагировали 2-3 раза диэтиловым эфиром. Объединённый раствор полученного соединения в органических растворителях сушили сульфатом магния и упаривали при пониженном давлении.

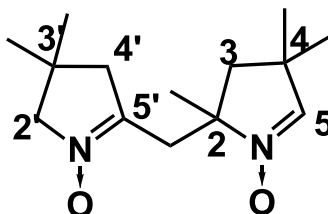
### Окисление *N*-гидроксипирролидинов. Общая методика

К раствору 0.1 г сульфата меди в 1-2мл воды приливали 4мл водного раствора аммиака. Полученный раствор прибавляли к раствору 8 ммоль *N*-гидроксипирролидина в 10-15мл метанола и пропускали через раствор слабый ток воздуха 5-24 ч. Окончание реакции определяли по отсутствию исходного соединения, по данным ТСХ. Далее метанол отгоняли при пониженном давлении. Остаток растворяли в 15 мл насыщенного водного раствора хлорида аммония и экстрагировали хлороформом (4-5 раз × 3-5мл). Объединённый экстракт промывали водным раствором трилона Б (0.5 г трилона Б на 100 мл воды) (2 раза × 10 мл), чтобы удалить соли меди. В объединённых промывных водах растворяли хлористый натрий до насыщения. Экстрагировали их хлороформом (2 раза × 5 мл). Органические экстракты объединяли и сушили сульфатом магния. Осушитель отфильтровывали, растворитель отгоняли при пониженном давлении.

### Реакция 3,3,5-триметил-3,4-дигидро-2*H*-пиррол-1-оксида (286) с *трет*-бутилмагний хлоридом

Нитрон **286** получили действием цинковой пыли в присутствии хлорида аммония на 4,4-диметил-5-нитропентанон-2 согласно литературной методике [178]. Реакцию нитрона **286** с *трет*-бутилмагний хлоридом провели по общей методике. Реакция прошла до конца за 24 ч. После обработки реакционную массу окислили кислородом в присутствии медных солей, согласно общей методике окисления *N*-гидроксипирролинов. Полученную таким образом массу хроматографировали на колонке с силикагелем, элюент: метанол : хлороформ = 1 : 50, растерли с гексаном и отфильтровали. В результате был выделен единственный продукт - 2-((3,3-

диметил-1-оксидо-3,4-дигидро-2*H*-пиррол-5-ил)метил)-2,4,4-триметил-3,4-дигидро-2*H*-пиррол-1-оксид (288) (рисунок 21).



**Рисунок 21** Нумерация атомов углерода в соединении **288**

Выход 84 %. Бесцветные кристаллы. Гигроскопичное.  $\nu_{\max}$  (в тонком слое)/ $\text{см}^{-1}$ : 3064 (=C-H), 2962, 2871 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_2$ ), 1581 (C=N).  $\lambda_{\max}$  (EtOH)/нм 235 ( $\lg \varepsilon$  4.13).  $\delta_{\text{H}}$  (300 МГц;  $\text{CDCl}_3$ )/м.д. (см. рис. 21): 1.02 (9H, с, 3 $\text{CH}_3$ , гем. Me), 1.09 (3H, с,  $\text{CH}_3$ , гем. Me), 1.39 (3H, с,  $\text{CH}_3$ , гем. Me), 1.84, 2.19 (оба 1H, АВ,  $J_{\text{AB}}$  13.8 МГц,  $\text{CH}_2$  при  $\text{C}^3$ ), 2.46 (2H, с,  $\text{CH}_2$  при  $\text{C}^4$ ), 2.67, 2.95 (оба 1H, АВ,  $J_{\text{AB}}$  13.5 МГц,  $\text{CH}_2$  экзоциклическая), 3.59 (2H, с,  $\text{CH}_2$  при  $\text{C}^2$ ), 6.52 (1H, с, =CH).  $\delta_{\text{C}}$  (75 МГц;  $\text{CDCl}_3$ )/м.д. (см. рис. 21): 26.85 ( $\text{CH}_3$  при  $\text{C}^2$ ), 27.69, 27.79 (Гем.  $\text{CH}_3$  при  $\text{C}^4$ ), 27.99 (гем.  $\text{CH}_3$  при  $\text{C}^3$ ), 31.78 ( $\text{C}^3$ ), 34.47 ( $\text{CH}_2$  экзоциклическая), 37.68 ( $\text{C}^4$ ), 44.86 ( $\text{C}^3$ ), 46.97 ( $\text{C}^4$ ), 74.39 ( $\text{C}^2$ ), 77.35 ( $\text{C}^2$ ), 140.87 ( $\text{C}^5$ ), 143.57 ( $\text{C}^5$ ).

### 2-Аллил-2,4,4-триметил-3,4-дигидро-2*H*-пиррол-1-оксид (287)

Соединение получили согласно общей методике при взаимодействии пирролин-N-оксида **286** с аллилмагниевым бромидом. Образовавшийся гидроксиамин без выделения окислили кислородом в присутствии солей меди по общей методике окисления пирролин-N-оксидов. Продукт хроматографировали на колонке с силикагелем, элюент: метанол : хлороформ = 4 : 100. Выход 84 %. Желтоватое масло. Найдено: С, 64.54; Н, 10.55; N, 7.85 %. Вычислено для  $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{NO} \times \text{H}_2\text{O}$ : С, 64.83; Н, 10.34; N, 7.56 %.  $\nu_{\max}$  (в тонком слое)/ $\text{см}^{-1}$ : 3075 (=C-H, All), 2964, 2870 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_2$ ), 1641 ( $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 1578 (C=N).  $\lambda_{\max}$  (EtOH)/нм 236 ( $\lg \varepsilon$  3.96).  $\delta_{\text{H}}$  (300 МГц;  $\text{CDCl}_3$ )/м.д. 1.10, 1.15 (оба 3H, с, 2 $\text{CH}_3$  при  $\text{C}^4$ ), 1.39 (3H, с,  $\text{CH}_3$  при  $\text{C}^2$ ), 1.74, 2.04 (оба 1H, АВ,  $J_{\text{AB}}$  13.35 МГц,  $\text{CH}_2$  в цикле), 2.24, 2.53 (оба 1H, АВД,  $J_{\text{AB}}$  13.77,  $J_{\text{Д1}}$  8.43,  $J_{\text{Д2}}$  6.21 МГц,  $\text{CH}_2$ , All), 5.07 (2H, м, = $\text{CH}_2$ , All), 5.57 (1H, м, =CH-, All), 6.55 (1H, с, H- $\text{C}^5$ ).  $\delta_{\text{C}}$  (75 МГц;  $\text{CDCl}_3$ )/м.д. 26.02 ( $\text{CH}_3$  при  $\text{C}^2$ ), 27.74, 28.36 ( $\text{CH}_3$  при  $\text{C}^4$ ), , 37.42 ( $\text{C}^4$ ), 42.51, 44.51 ( $\text{CH}_2$ , в цикле, All), 76.38 ( $\text{C}^2$ ), 119.20 ( $\text{H}_2\text{C}=\text{}$ ), 132.10 (=CH-, All), 140.55 ( $\text{C}^5$ ).

### 2-Аллил-2,4,4-триметил-5-этил-3,4-дигидро-2*H*-пиррол-1-оксид (289)

Соединение получили по общей методике из пирролин-N-оксида **287** и этилмагниевым бромидом. Образовавшийся гидроксиамин окислили кислородом в присутствии солей меди по общей методике окисления пирролин-N-оксидов. Продукт выделили хроматографией на колонке

с силикагелем, элюент: метанол : хлороформ = 4 : 100. Выход 40 %. Желтоватое масло. Найдено: С, 73.92; Н, 10.60; N, 6.82 %. Вычислено для  $C_{12}H_{21}NO$ : С, 73.80; Н, 10.84; N, 7.17 %.  $\nu_{\max}$  (в тонком слое)/ $cm^{-1}$ : 3076 (=C-H, All), 2967, 2876 ( $CH_3$ ,  $CH_2$ ), 1641 ( $CH=CH_2$ ), 1587 (C=N).  $\lambda_{\max}$  (EtOH)/нм 235 ( $lg \epsilon$  3.94).  $\delta_H$  (400 МГц;  $CDCl_3$ )/м.д. 1.014 (3H, т, J 7.12 МГц,  $CH_3$ , Et), 1.01, 1.03 (оба 3H, с,  $2CH_3$  при  $C^4$ ), 1.28 (3H, с,  $CH_3$  при  $C^2$ ), 1.56, 1.85 (оба 1H, АВ,  $J_{AB}$  13.28 МГц,  $CH_2$  в цикле), 2.13 (2H, м,  $CH_2$ , Et), 2.03, 2.45 (оба 1H, м,  $CH_2$ , All), 4.96 (2H, м, = $CH_2$ , All), 5.44 (1H, м, =CH-, All).  $\delta_C$  (75 МГц;  $CDCl_3$ )/м.д. 9.39 (ушир.,  $CH_3$ , Et), 17.54 (ушир.,  $CH_2$ , Et), 26.09 ( $CH_3$  при  $C^2$ ), 27.57, 28.28 (ушир.,  $CH_3$  при  $C^4$ ), 40.53 (ушир.,  $C^4$ ), 42.93, 43.76 ( $CH_2$ , в цикле, All), 74.09 ( $C^2$ ), 119.16 ( $H_2C=$ , All), 132.83 (=CH-, All), 153.24 (ушир.,  $C^5$ ).

**Реакция 2-аллил-2,4,4-триметил-5-этил-3,4-дигидро-2H-пиррол-1-оксида (289) с этилмагний бромидом**

Синтез провели согласно общей методике. Реакционную смесь выдержали 24 ч. После обработки реакционной массы продукт хроматографировали на колонке с окисью алюминия, элюент: эфир : гексан = 2 : 1. В результате был выделен единственный продукт - **2-аллил-2,4,4-триметил-5-этил-3,4-дигидро-2H-пиррол (290)**. Выход 84 %. Желтоватое масло. Найдено: С, 80.01; Н, 11.69; N, 7.52 %. Вычислено для  $C_{12}H_{21}N$ : С, 80.38; Н, 11.81; N, 7.81 %.  $\nu_{\max}$  (в тонком слое)/ $cm^{-1}$ : 3075 (=C-H, All), 2962, 2871 ( $CH_3$ ,  $CH_2$ ), 1643 ( $CH=CH_2$ ).  $\lambda_{\max}$  (EtOH)/нм не поглощает.  $\delta_H$  (300 МГц;  $CDCl_3$ )/м.д. 1.01, 1.13 (оба 3H, с,  $2CH_3$  при  $C^4$ ), 1.16 (3H, т, J 7.5 МГц,  $CH_3$ , Et), 1.21 (3H, с,  $CH_3$  при  $C^2$ ), 1.49, 1.76 (оба 1H, АВ,  $J_{AB}$  13.14 МГц,  $CH_2$  в цикле), 2.17 (2H, к, J 7.5 МГц,  $CH_2$ , Et), 2.26 (2H, д, J 7.32 МГц,  $CH_2$ , All), 5.01 (2H, м, = $CH_2$ , All), 5.72 (1H, м, =CH-, All).  $\delta_C$  (75 МГц;  $CDCl_3$ )/м.д. 11.35 ( $CH_3$ , Et), 20.84 ( $CH_2$ , Et), 26.85 ( $CH_3$  при  $C^2$ ), 27.23, 28.56 ( $CH_3$  при  $C^4$ ), 47.06, 48.24 ( $CH_2$ , в цикле, All), 50.65 ( $C^4$ ), 71.28 ( $C^2$ ), 116.73 ( $H_2C=$ , All), 134.96 (=CH-, All), 181.02 ( $C^5$ ).

**2,2-Диметил-4-(3,3-диметил-2-оксобутилен)-5,5-диэтилимидазолидин-1-оксил (291)**

Реакцию провели в атмосфере аргона. К раствору 10 мл (74.3 ммоль) диизопропиламина в 30 мл абсолютированного диэтилового эфира прибавили 40 мл 1.9 М раствора трет-бутиллития в пентане. Перемешивали 15 мин и прибавили раствор 4.3 г (23.4 ммоль) имидазолина **239** в 30 мл абсолютированного диэтилового эфира. Через 1 ч к реакционной смеси прибавили 12 мл (78.5 ммоль) этилового эфира триметилуксусной кислоты. Далее реакционную массу нагревали до кипения при перемешивании 48 ч. После чего осторожно прилили к смеси воду до образования двухфазной системы. Органическую фазу отделили и промыли насыщенным раствором хлорида натрия, подкисленным соляной кислотой до pH 3-4. Органический раствор



сушили сульфатом магния и окисляли 2-х кратным избытком по массе диоксида свинца в течение 20 мин, после чего осадок отфильтровали, фильтрат упарили при пониженном давлении. Полученное вещество выделили хроматографией на колонке с силикагелем, элюент - хлороформ : гексан = 1 : 2. Выход: 2.6 г (54%). Желтые кристаллы.  $T_{пл}$  84-86°C. Найдено: С, 67.66; Н, 10.18; N, 10.46 %. Вычислено для  $C_{15}H_{27}N_2O_2$ : С, 67.38; Н, 10.18; N, 10.48 %.  $\nu_{max}$  (KBr)/ $cm^{-1}$  3274 (уш. NH), 2978, 2952, 2869 ( $CH_3$ ,  $CH_2$ ), 1635 (C=O), 1561 (C=C).  $\lambda_{max}$  (EtOH)/нм 298 (lg  $\epsilon$  4.27).

**1-Гидрокси-2,2-диметил-4-(3,3-диметил-2-оксобутилиден)-5,5-диэтилимидазолидин (292)**

Получили гидрированием НР **291** при атмосферном давлении в метанольном растворе на катализаторе (палладий на угле). Выход: 97 %. Бесцветные кристаллы.  $T_{пл}$  108-111°C. Найдено: С, 67.51; Н, 10.58; N, 10.01 %. Вычислено для  $C_{15}H_{28}N_2O_2$ : С, 67.13; Н, 10.52; N, 10.44 %.  $\nu_{max}$  (KBr)/ $cm^{-1}$  3281 (уш. OH, NH), 2968, 2871 ( $CH_3$ ,  $CH_2$ ), 1617 (C=O), 1526 (C=C).  $\lambda_{max}$  (EtOH)/нм 304 (lg  $\epsilon$  4.28).  $\delta_H$  (300 МГц;  $CDCl_3$ )/м.д. 0.89 (6 H, т, J 7.3 Гц, 2  $\times$   $CH_3$ , Et), 1.15 (9H, с,  $CH_3$ , *t*-Bu), 1.42 (6H, с, 2  $\times$   $CH_3$ , гем.  $CH_3$ ), 1.69, 1.82 (оба 2H, АВ<sub>к</sub>, J<sub>к</sub> 7.3 Гц, J<sub>AB</sub> 14.5 Гц, 2  $\times$   $CH_2$ , Et), 5.01 (1H, с, CH), 5.35 (1H, уш. с, N-H), 10.12 (1H, уш. с, N-OH).  $\delta_C$  (75 МГц;  $CDCl_3$ ) 8.94 ( $CH_3$ , Et), 27.57 ( $CH_3$ ), 27.80 ( $CH_2$ , Et), 27.83 ( $CH_3$ , *t*-Bu), 41.41 ( $C(CH_3)_3$ ), 74.03 ( $C^5$ ), 79.97 ( $C^2$ ), 83.91 ( $=CHCO$ ), 165.45 ( $C^4$ ), 204.83 (C=O).

**1-(2,2-Диметил 5,5-диэтил -1-пропионилоксиимидазолидин-4-илиден)бутанон-2 (293)**

Реакцию провели в атмосфере аргона. К раствору 15.8 мл (0.115 моль) диизопропиламина в 35 мл абсолютированного диэтилового эфира прибавили 61 мл 1.9 М раствора *трет*-бутиллития в пентане. Перемешивали 15 мин и прибавили раствор 6.8 г (0.0369 моль) имидазолина **239** в 50 мл абсолютированного диэтилового эфира. Через 30 мин реакционную смесь охладили до 5-0°C и прибавили по каплям 7.3 мл (0.0763 моль) метилового эфира пропионовой кислоты. Перемешивали 1 ч, затем охладили реакционную смесь до 5-0°C и прибавили 150 мл воды. Органическую фазу отделили, водную экстрагировали хлороформом (3 раза  $\times$  30 мл). Объединенные экстракты сушили сульфатом магния, осушитель отфильтровали, растворитель отогнали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем, элюент – гексан : хлороформ = 1 : 4. Выход: 8.3 г (76 %). Бесцветные кристаллы.  $T_{пл}$  70-73°C. Найдено: С, 64.71; Н, 9.79; N, 9.47 %. Вычислено для  $C_{16}H_{28}N_2O_3$ : С, 64.83; Н, 9.52; N, 9.45 %.  $\nu_{max}$  (KBr)/ $cm^{-1}$ : 3280 (уш., NH) , 2986, 2966, 2938, 2878 ( $CH_3$ ,  $CH_2$ ), 1771 (O-C=O), 1635 (=C-C=O), 1553 (C=C).  $\lambda_{max}$  (EtOH)/нм 302 (lg  $\epsilon$  4.31).  $\delta_H$  (200 МГц;  $CDCl_3$ )/м.д. 0.89 (6 H, т, J 7.4 Гц,

2 × CH<sub>3</sub>, Гем. Et), 1.03 (3H, т, J 7.4 Гц, CH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>COC), 1.12 (3H, т, J 7.4 Гц, CH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>COO), 1.36 (6H, уш. с, C<sup>2</sup>-CH<sub>3</sub>), 1.51, 1.69 (оба 2H, уш. м, C<sup>5</sup>-CH<sub>2</sub>), 2.25 (2H, к, J 7.4 Гц, COCCH<sub>2</sub>), 2.29 (2H, к, J 7.4 Гц, OOCCH<sub>2</sub>), 4.80 (1H, с, CH), 10.10 (1H, уш. с, NH). δ<sub>C</sub> (50 МГц; CDCl<sub>3</sub>)/м.д. 7.92 (уш. CH<sub>3</sub>, C<sup>5</sup>-Et), 8.87 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>COC), 9.47 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>COO), 24.97, 30.15 (оба уш. C<sup>2</sup>-CH<sub>3</sub>), 25.59 (CH<sub>2</sub>COC), 28.24, 30.12 (оба уш., CH<sub>2</sub>, C<sup>5</sup>-Et), 34.75 (CH<sub>2</sub>COO), 75.44 (C<sup>5</sup>), 81.00 (C<sup>2</sup>), 86.81 (CH=), 163.69 (C<sup>4</sup>), 172.74 (COO), 199.60 (C=O).

### 1-Ацетокси-2,2,4-триметил-5,5-диэтил-2,5-дигидро-1H-имидазол (294)

К раствору 0.5 г (2.7 ммоль) имидазолина **239** в 10 мл хлороформа прилили 0.5 мл (5.4 ммоль) уксусного ангидрида и нагревали реакционную смесь до кипения в атмосфере аргона в течение 30 мин. Ход реакции контролировали при помощи ТСХ (Sorbfil, элюент: хлороформ - этанол = 1 : 50). После завершения процесса растворитель удалили при пониженном давлении, остаток растворили в хлористом метиле и промыли водой (2 раза × 10 мл), а затем - насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия (3 раза × 10 мл), пока не перестал выделяться газ. Органический раствор сушили сульфатом магния, осушитель отфильтровали, фильтрат упарили при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем, элюент: хлороформ. Выход: 0.55 г (90 %). Бесцветное масло. Найдено: С, 64.03; Н, 9.73; N, 12.40 %. Вычислено для C<sub>12</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: С, 63.68; Н, 9.80; N, 12.38 %. ν<sub>max</sub> (в тонком слое)/см<sup>-1</sup>: 2984, 2966, 2938, 2882 (CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>), 1774 (C=O), 1657 (C=N). δ<sub>H</sub> (200 МГц; CDCl<sub>3</sub>)/м.д. 0.86 (6H, т, J 7.2 Гц, CH<sub>3</sub>, Et), 1.33 (6H, с, CH<sub>3</sub> при C<sup>2</sup>), 1.65 (4H, м, CH<sub>2</sub>, Et), 1.83 (3H, с, Me при C<sup>4</sup>), 2.00 (3H, с, CH<sub>3</sub>CO). δ<sub>C</sub> (100 МГц; CDCl<sub>3</sub>)/м.д. 7.09 и 8.88 (уш., CH<sub>3</sub>, Et), 15.16 (CH<sub>3</sub> при C<sup>4</sup>), 17.69 (CH<sub>3</sub>CO), 22.12 и 28.34 (уш., CH<sub>3</sub> при C<sup>2</sup>), 25.12 и 28.49 (уш., CH<sub>2</sub>, Et), 79.07 (C<sup>5</sup>), 89.97 (C<sup>2</sup>), 168.53 (C<sup>4</sup>), 169.60 (C=O).

### 2,2,5-Триэтил-3-оксо-3,4-дигидро-2H-пиррол-1-оксид (295)

Реакцию провели по аналогии с литературной методикой [181]. Енаминокетон **293** гидролизировали в смеси 10% водного раствора соляной кислоты и метанола 1 : 1 в течение 1 дня, после чего раствор упарили вдвое при пониженном давлении и нейтрализовали насыщенным водным раствором карбоната натрия. Далее реакционную смесь экстрагировали хлороформом, экстракт сушили сульфатом магния. Полученный пирролин **296** перекристаллизовали из гексана. Выход 51 %.

Бесцветные кристаллы. Т<sub>пл</sub> 87-89°C. (гексан). Найдено: С, 65.60; Н, 9.71; N, 7.51 %. Вычислено для C<sub>10</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>: С, 65.54; Н, 9.35; N, 7.64 %. ν<sub>max</sub> (KBr)/см<sup>-1</sup> 2971, 2937, 2879 (CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>), 2521 (уш., OH), 1593, 1520 (уш., C=N, C=C). λ<sub>max</sub> (EtOH)/нм 328 (lg ε 3.93). δ<sub>H</sub> (400 МГц; CDCl<sub>3</sub>)/м.д. Форма А: 0.68 (6H, т, J 7.6 Гц, 2 × CH<sub>3</sub>, C<sup>2</sup>-Et), 1.14 (3H, т, J 7.6 Гц, CH<sub>3</sub>, C<sup>5</sup>-Et), 1.69

(4H, м,  $2 \times \text{CH}_2$ ,  $\text{C}^2\text{-Et}$ ), 2.70 (2H, к, J 7.6 Гц,  $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}^5\text{-Et}$ ), 3.12 (2H, с,  $\text{O}=\text{C}-\text{CH}_2$ ); Форма В: 0.65 (6H, т, J 7.6 Гц,  $2 \times \text{CH}_3$ ,  $\text{C}^2\text{-Et}$ ), 1.18 (3H, т, J 7.6 Гц,  $\text{CH}_3$ ,  $\text{C}^5\text{-Et}$ ), 1.96 (4H, м,  $2 \times \text{CH}_2$ ,  $\text{C}^2\text{-Et}$ ), 2.57 (2H, к, J 7.6 Гц,  $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}^5\text{-Et}$ ), 4.88 (1H, с, CH), 10.00 (1H, уш. с, OH).  $\delta_{\text{C}}$  (100 МГц;  $\text{CDCl}_3$ )/м.д. Форма А: 7.61 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{C}^2\text{-Et}$ ), 9.26 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{C}^5\text{-Et}$ ), 19.44 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}^5\text{-Et}$ ), 27.50 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}^2\text{-Et}$ ), 42.47 ( $\text{O}=\text{C}-\text{CH}_2$ ), 95.76 ( $\text{C}^2$ ), 146.81 ( $\text{C}^5$ ), 208.59 ( $\text{C}=\text{O}$ ); Форма В: 7.82 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{C}^2\text{-Et}$ ), 10.95 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{C}^5\text{-Et}$ ), 20.54 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}^5\text{-Et}$ ), 28.02 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}^2\text{-Et}$ ), 78.61 ( $\text{C}^2$ ), 84.01 (CH), 182.06 ( $\text{C}^5$ ), 198.63 ( $\text{C}=\text{O}$ ).

**Рециклизация 1-гидрокси-2,2-диметил-4-(3,3-диметил-2-оксобутилиден)-5,5-диэтилимидазолидина (292)**

**Метод А**

Реакцию провели по аналогии с литературной методикой [181]. Гидролиз енаминокетона **292** провели в смеси 10% водного раствора соляной кислоты и метанола 1 : 1 в течение 7 дней, после чего раствор упарили вдвое при пониженном давлении и нейтрализовали насыщенным водным раствором карбоната натрия (рН ~7). Далее реакционную смесь экстрагировали хлороформом, экстракт сушили сульфатом магния. Полученный пирролин **296** перекристаллизовали из гексана. Выход 60 %.

**Метод В**

К раствору 7.6 г (28.7 ммоль) енаминокетона **292** в ~ 40 мл метанола прилили 40 мл концентрированной соляной кислоты и выдерживали при комнатной температуре в течение 40 ч. Затем удалили из реакционной смеси метанол при пониженном давлении и прилили к смеси 20 мл воды. Нейтрализовали реакционную смесь в атмосфере аргона, присыпая мелкими порциями твердый гидрокарбонат калия (~ 44 г) и перемешивали в атмосфере аргона еще 30 мин. Полученный раствор реакционной массы экстрагировали хлороформом (3 раза  $\times$  10 мл), экстракт промыли водой (3 раза  $\times$  20 мл), сушили сульфатом магния, осушитель отфильтровали. Фильтрат упарили при пониженном давлении. Остаток перекристаллизовали из смеси этилацетат – гексан 1 : 10. Выход пирролин-*N*-оксида (**296**) 2.9 г (47%).

Выпавшее на стенках колбы с нейтральной реакционной массой бесцветное масло смыли хлороформом, полученный раствор промыли насыщенным водным раствором хлорида и карбоната натрия. Хлороформный раствор сушили сульфатом магния. После удаления растворителя при пониженном давлении остаток растерли с гексаном, выпавший осадок **3-амино-5-трет-бутил-2,2-диэтил-2H-пиррол-1-оксида (297)** перекристаллизовали из гексана. Выход: 0.9 г (15%).

При комнатной температуре соединение **297** разлагается за несколько дней. Смесь продуктов его распада хроматографировали на колонке с силикагелем, элюент хлороформ – гексан

1 : 4. В результате хроматографии были выделены 2 новых продукта: **2-трет-бутил-5,5-диэтил-4-имино-4,5-дигидропиррол-3-он-1-оксид (299)** и **5-трет-бутил-3,4-диоксо-2,2-диэтил-3,4-дигидро-2H-пиррол-1-оксид (300)**.

**5-трет-Бутил-2,2-диэтил-3-оксо-3,4-дигидро-2H-пиррол-1-оксид (296)**

Бесцветные кристаллы,  $T_{пл}$  138-143°C. Найдено: С, 67.83; Н, 10.36; N, 6.32. Вычислено для  $C_{12}H_{21}NO_2$ : С, 68.21; Н, 10.02; N, 6.63 %;  $\nu_{max}$  (KBr)/ $cm^{-1}$ : 2964, 2924, 2877 ( $CH_3$ ,  $CH_2$ ), 2580 (уш. OH), 1594, 1534 (уш., C=N, C=C);  $\lambda_{max}$  (EtOH)/нм 332 ( $lg \epsilon$  3.97);  $\delta_H$  (300 МГц;  $CDCl_3$ )/м.д. Форма А: 0.67 (6H, уш. м,  $2 \times CH_3$ , Et), 1.35 (9H, с,  $3 \times CH_3$ , t-Bu), 1.67, 1.92 (оба 2H, уш. АВ<sub>к</sub>, J<sub>к</sub> 6.8 Гц, J<sub>АВ</sub> 13.6 Гц,  $2 \times CH_2$ , Et), 3.17 (2H, уш. с,  $CH_2$ -CO); Форма В: 0.66 (6H, уш. м, J 7.6 Гц,  $2 \times CH_3$ , Et), 1.35 (9H, с,  $3 \times CH_3$ , t-Bu), 1.67, 1.81 (оба 2H, уш. АВ<sub>к</sub>, J<sub>к</sub> 6.8 Гц, J<sub>АВ</sub> 13.6 Гц,  $2 \times CH_2$ , Et), 4.96 (1H, уш. с, CH), 10.22 (1H, уш. с, N-OH;  $\delta_C$  (75 МГц;  $CDCl_3$ )/м.д. Форма А: 7.64 ( $CH_3$ , t-Bu), 25.64 ( $CH_3$ , Et), 28.14 ( $CH_2$ , Et), 33.89 ( $\underline{C}(CH_3)_3$ ), 42.87 ( $C_4$ ), 85.06 ( $C_2$ ), 151.31 ( $C_5$ ), 209.84 (C=O); Форма В: 7.64 ( $CH_3$ , t-Bu), 27.92 ( $CH_3$ , Et), 34.38 ( $\underline{C}(CH_3)_3$ ), 79.50 ( $C_2$ ), 94.50 ( $C_4$ ), 185.96 ( $C_5$ ), 196.55(C=O).

**3-Амино-5-трет-бутил-2,2-диэтил-2H-пиррол-1-оксид (297)**

Желтые кристаллы.  $\nu_{max}$  (KBr)/ $cm^{-1}$ : 3320 (N-H- водородносвязанные), 3150 (O-H- водородносвязанные), 2972, 2877 ( $CH_3$ ,  $CH_2$ ), 1661, 1588 (C=N, C=C).  $\delta_H$  (300 МГц;  $CDCl_3$ )/м.д. 0.55 (6H, т, J 7.2 Гц,  $CH_3$ , Et), 1.26 (9H, с,  $CH_3$ , t-Bu), 1.40, 1.92 (оба 2H, АВ<sub>к</sub>, J<sub>к</sub> 7.2 Гц, J<sub>АВ</sub> 13.8 Гц,  $CH_2$ , Et), 4.63 (2H, уш. с,  $NH_2$ ), 5.06 (1H, с, H-C<sup>4</sup>).  $\delta_C$  (75 МГц;  $CDCl_3$ )/м.д. 7.21 ( $CH_3$ , Et), 26.54 ( $CH_3$ , t-Bu), 28.70 ( $CH_2$ , Et), 33.90 ( $\underline{C}(CH_3)_3$ ), 77.01 ( $C^2$ ), 91.70 ( $C^4$ ), 153.59 ( $C^3$ ), 159.09 ( $C^5$ ).

**5-трет-Бутил-2,2-диэтил-3-имино-4-оксо-3,4-дигидро-2H-пиррол-1-оксид (299)**

Желтое масло.  $\nu_{max}$  (в тонком слое)/ $cm^{-1}$ : 3369, 3207 (N-H), 2972, 2935, 2882 ( $CH_3$ ,  $CH_2$ ), 1771, 1703, 1678, 1624 (O=C, C=N). M/z, Найдено: М 224, М - $CH_3$  209; вычислено для  $C_{12}H_{20}N_2O_2$ : 224.  $\delta_H$  (400 МГц;  $CDCl_3$ )/м.д. 0.63 (6H, т, J 7.4 Гц,  $CH_3$ , Et), 1.39 (9H, с,  $CH_3$ , t-Bu), 1.93, 2.08 (оба 2H, АВ<sub>к</sub>, J<sub>к</sub> 7.4 Гц, J<sub>АВ</sub> 14.4 Гц,  $CH_2$ , Et).  $\delta_C$  (100 МГц;  $CDCl_3$ )/м.д. 7.02 ( $CH_3$ , Et), 25.71 ( $CH_3$ , t-Bu), 28.71 ( $CH_2$ , Et), 33.94 ( $\underline{C}(CH_3)_3$ ), 81.65 ( $C^2$ ), 153.93 ( $C^5$ ), 171.42 ( $C^3$ ), 178.29 ( $C^4$ ).

**5-трет-Бутил-3,4-диоксо-2,2-диэтил-3,4-дигидро-2H-пиррол-1-оксид (300)**

Желтые кристаллы.  $T_{пл}$  31-31°C. Найдено: С, 64.29; Н, 8.49; N, 6.49 %. Вычислено для  $C_{12}H_{19}NO_3$ : С, 63.98; Н, 8.50; N, 6.22 %. m/z: Найдено: М 225, М - $CH_3$  210; вычислено для  $C_{12}H_{19}NO_3$ : М 225.  $\nu_{max}$  (KBr)/ $cm^{-1}$ : 2927, 2855, 2769 ( $CH_3$ ,  $CH_2$ ), 1769, 1696 (уш. O=C-C=O).  $\lambda_{max}$  (EtOH)/нм 239 ( $lg \epsilon$  3.83), 328 ( $lg \epsilon$  3.96).  $\delta_H$  (400 МГц;  $CDCl_3$ )/м.д. 0.69 (6H, т, J 7.4 Гц,  $CH_3$ , Et),

1.43 (9H, с, CH<sub>3</sub>, *t*-Bu), 1.88, 2.00 (оба 2H, АВ<sub>к</sub>, J<sub>к</sub> 7.4 Гц, J<sub>АВ</sub> 14.2 Гц, CH<sub>2</sub>, Et). δ<sub>с</sub> (100 МГц; CDCl<sub>3</sub>)/м.д. 7.28 (CH<sub>3</sub>, Et), 25.71 (CH<sub>3</sub>, *t*-Bu), 27.25 (CH<sub>2</sub>, Et), 34.41 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 81.70 (C<sup>2</sup>), 159.63 (C<sup>5</sup>), 178.56 (C<sup>4</sup>), 197.35 (C<sup>3</sup>).

### **3,3'-бис(2-*трет*-Бутил-4-оксо-5,5-диэтилпирролиниден)-1,1'-диоксид (301)**

К раствору 0.15 г (0.71 ммоль) пирролина **296** в 3 мл хлороформа прибавили 0.75 г двуокиси марганца и перемешивали 7 дней. Затем окислитель отфильтровали, а фильтрат упарили. Остаток перекристаллизовали из этилацетата. Выход: 0.145 г (95 %). Фиолетовые кристаллы. T<sub>пл</sub> 157-160°C. Найдено: С, 68.91; Н, 9.27; N, 6.71 %. Рассчитано для C<sub>24</sub>H<sub>38</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: С, 68.87; Н, 9.15; N, 6.69 %. ν<sub>max</sub> (KBr)/см<sup>-1</sup> 2972, 2928, 2850 (CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>), 1701 (C=O), 1505, 1489, 1459, 1422 (C=N, C=C). λ<sub>max</sub> (EtOH)/нм 234 (lg ε 3.83), 307 (lg ε 3.93), 375 (lg ε 3.70), 579 (lg ε 4.03). δ<sub>н</sub> (300 МГц; CDCl<sub>3</sub>)/м.д. 0.51 и 0.69 (оба 6H, т, J 7.4 Гц, CH<sub>3</sub>, Et), 1.45 (18H, с, 3CH<sub>3</sub>, *t*-Bu), 1.80, 1.95 (оба 4H, оба м, 2CH<sub>2</sub>, Et).

### **Реакция 2,2,5-триэтил-3-оксо-3,4-дигидро-2H-пиррол-1-оксида (295) с реактивами Гриньяра**

Синтез проводили по аналогии с общей методикой (см. раздел 8.1 данной главы). К 67 мл 1.5 М раствора магнийорганического соединения в сухом ТГФ прибавляли по каплям при перемешивании раствор 1.83 г (10 ммоль) пирролина **295** в минимальном объеме сухого ТГФ. Ход реакции контролировали при помощи ТСХ (Sorbfil, элюент: диэтиловый эфир - гексан = 1 : 1). Перемешивали при слабом кипении ТГФ 1 сутки. После исчезновения исходного вещества к реакционной массе осторожно прибавляли воду до образования вязкой неорганической фазы. Органическую фазу декантировали, неорганическую массу промывали этилацетатом (3 раза × 10 мл). Органические фазы объединяли, сушили сульфатом магния, затем присыпали 7.5 г (0.862 моль) диоксида марганца и перемешивали в течение 1 ч. Осадок отфильтровывали, фильтрат упаривали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем, элюент – диэтиловый эфир - гексан = 1 : 8.

### **3-Оксо-2,2,5,5-тетраэтилпирролидин-1-оксил (305)**

Получили при взаимодействии пирролина **295** с этилмагний бромидом. Выход: 38 мг (2 %). Желтое масло. M/z, Найдено: 212.16482; вычислено для C<sub>12</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>2</sub>: 212.16504. ν<sub>max</sub> (в тонком слое)/см<sup>-1</sup> 2971, 2929, 2882, 2856 (CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>), 1753 (C=O); в УФ-спектре поглощения не наблюдается.

**5-Аллил-2,2,5-триэтил-3-оксопирролидин-1-оксил (306)**

Получили при взаимодействии пирролина **295** с аллилмагний хлоридом. Выход: 0.92 г (41 %). Оранжевое масло. Найдено: С, 69.13; Н, 9.71; N, 6.27 %. Рассчитано для  $C_{13}H_{22}NO_2$ : С, 69.61; Н, 9.89; N, 6.24 %.  $\nu_{max}$  (в тонком слое)/ $cm^{-1}$ : 3078 (Н-С=), 2972, 2939, 2883 ( $CH_3$ ,  $CH_2$ ), 1751 (С=О), 1639 (С=C).

**5-трет-Бутил-5-бутил-3-оксо-2,2-диэтилпирролидин-1-оксил (307)**

К 13 мл 2.6 М раствора бутиллития в сухом толуоле прибавили по каплям при перемешивании в атмосфере аргона теплый раствор 0.5 г (2.37 ммоль) пирролина **296** в 30 мл сухого бензола. Ход реакции контролировали при помощи ТСХ (Sorbfil, элюент: хлороформ - гексан = 1 : 1). Нагревали до 60°C 1.5 ч. После завершения реакции осторожно прибавили воду до формирования двухфазной системы. Органическую фазу отделили, водную экстрагировали бензолом (1 раз  $\times$  15 мл). Экстракт объединили с органической фазой, сушили сульфатом магния, отфильтровали осушитель, фильтрат упарили при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем, элюент – четыреххлористый углерод. Выход: 0.39 г (61 %) Желтые кристаллы.  $T_{пл}$  42-43°C. Найдено: С, 71.90; Н, 11.49; N, 4.96 %. Вычислено для  $C_{16}H_{30}NO_2$ : С, 71.59; Н, 11.27; N, 5.22 %.  $\nu_{max}$  (KBr)/ $cm^{-1}$ : 2969, 2874 ( $CH_3$ ,  $CH_2$ ), 1747 (С=О). в УФ-спектре поглощения не наблюдается.

**5-трет-Бутил-5-бутил-3-гидрокси-2,2-диэтилпирролидин-1-оксил (308)**

К раствору 0.2 г (0.75 ммоль) НР **307** в 15 мл этанола при перемешивании прибавили 40 мг (1 ммоль)  $NaBH_4$  порциями в течение 30 мин. За ходом реакции следили по ТСХ (Sorbfil, элюент:  $CHCl_3$ -гексан 1:2). После завершения реакции этанол удалили при пониженном давлении, остаток разбавили 10 мл воды и экстрагировали диэтиловым эфиром (2 раза  $\times$  5 мл). Экстракт сушили  $MgSO_4$ , осушитель отфильтровали, фильтрат упарили при пониженном давлении. Остаток перекристаллизовали из гексана. Выход: 0.2 г (~100 %). Бледно-жёлтые кристаллы.  $T_{пл}$  88-90 °С. Найдено, С 70.76; Н 11.80; N 5.09 %. Вычислено для  $C_{16}H_{32}NO_2$ : С 71.06; Н 11.93, N 5.18 %.  $\nu_{max}$  (KBr)/ $cm^{-1}$ : 3392уш (ОН), 2963, 2936, 2877 ( $CH_3$ ,  $CH_2$ ).

**5-трет-Бутил-5-бутил-3-(2-хлорэтилкарбамоилокси)-2,2-диэтилпирролидин-1-оксил (309)**

К раствору 0.10 г (0.37 ммоль) НР **308** в 0.5 мл сухого бензола прилили 0.05 мл (0.60 ммоль) 2-хлорэтилизотиоцианата и каплю триэтиламина. Смесь плотно закрыли и оставили при комнатной температуре. Ход реакции контролировали методом ТСХ (Sorbfil, хлороформ – гексан 1 : 1). Через сутки к смеси прибавили такие же количества 2-хлорэтилизотиоцианата и три-

этиламина и выдержали еще 1 сутки. После завершения реакции к массе прилили 0.10-0.30 мл воды и выдержали еще сутки. Органический раствор отделили, неорганическую массу промыли бензолом (1 раз  $\times$  1 мл). Объединенный органический экстракт сушили сульфатом магния, осушитель отфильтровали, фильтрат упарили при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем, элюент хлороформ – гексан 1 : 1. Выход: 0.07 г (50 %). Желтоватые кристаллы.  $T_{пл}$  102-105°C (гексан). Найдено С, 60.93; Н, 9.64; Cl, 9.45; N, 7.35 %. Рассчитано для  $C_{19}H_{36}ClN_2O_3$ : С, 60.70; Н, 9.65; Cl, 9.43; N, 7.45 %.  $\nu_{max}$  (KBr) / $cm^{-1}$  3340 (N-H), 3059 (H-C=, Ph), 2966, 2874 (CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>), 1727 (C=O). в УФ спектре поглощение не наблюдается.

### **5-*трет*-Бутил-5-бутил-3-(2-хлорацетокси)-2,2-диэтилпирролидин-1-оксил (310)**

К охлажденному до -10°C раствору 0.11 г (0.39 ммоль) НР **308** в 0.5 мл сухого бензола прибавили 0.13 мл (0.93 ммоль) сухого триэтиламина и раствор 0.03 мл (0.39 ммоль) 2-хлороацетилхлорида в 0.07 мл сухого бензола. Ход реакции контролировали методом ТСХ (Sorbfil, хлороформ – гексан 1 : 4). Через сутки к реакционной смеси прибавили еще столько же раствора 2-хлороацетилхлорида в бензоле. Выдержали смесь еще 6 ч, после чего промыли ее водой (1 раз  $\times$  1 мл), сушили сульфатом магния, осушитель отфильтровали, фильтрат упарили при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем, элюент хлороформ – гексан 1 : 4. Выход: 0.09 г (67 %). Бесцветное масло. Найдено: С, 62.43; Н, 9.86; Cl, 9.66; N, 4.05 %. Рассчитано для  $C_{18}H_{33}ClNO_3$ : С, 62.32; Н, 9.59; Cl, 10.22; N, 4.04 %.  $\nu_{max}$  (в тонком слое) / $cm^{-1}$  2962, 2875 (CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>), 1765, 1741 (C=O). В УФ спектре поглощения не наблюдается.

### **3-(4-Бромбутоксид)-5-*трет*-бутил-5-бутил-2,2-диэтилпирролидин-1-оксил (311)**

К раствору 0.3 г (1.13 ммоль) радикала **308** в 2 мл ДМСО при перемешивании присыпали 0.2 г (8.3 ммоль) гидрида натрия. Через 10 мин к смеси прибавили 2 мл дибромбутана и перемешивали, заткнув колбу хлоркальциевой трубкой, в течение 10 ч. Затем реакционную смесь разбавили 8 мл воды и экстрагировали ЧХУ (3 раза  $\times$  5 мл). Экстракт промыли водой (3 раза  $\times$  10 мл), сушили сульфатом магния, осушитель отфильтровали, фильтрат упарили при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем, элюент: гексан, затем смесь: метил-*трет*-бутиловый эфир : гексан = 1 : 200. Выход: 0.37 г (81 %). Желтое масло. Найдено: С, 59.04; Н, 9.78; Br, 20.10; N, 3.10 %. Рассчитано для  $C_{20}H_{39}BrNO_2$ : С, 59.25; Н, 9.70; Br, 19.71; N, 3.45 %.  $\nu_{max}$  (в тонком слое) / $cm^{-1}$  2961, 2932, 2874 (CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>), 1113 (R-O-R'). в УФ-спектре поглощения не наблюдается.

**5-(*трет*-Бутил)-5-бутил-2,2-диэтил-3-((1*H*-имидазол-1-карбонил)окси)пирролидин-1-оксил (312)**

Синтез провели по аналогии с литературной методикой [204]. К раствору 0.24 г (1.5 ммоль) *N,N'*-карбонилдиимидазола в 1 мл ТГФ прилили раствор 0.27 г (1.0 ммоль) пирролидина **308** в 1 мл диэтилового эфира. Реакционную массу выдержали при комнатной температуре 1 сутки и упарили до суха при пониженном давлении. Остаток растворили в 3 мл хлороформа и промыли водой (1 раз × 3 мл). Органическую фазу сушили сульфатом натрия, осушитель отфильтровали, фильтрат упарили при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем, элюент: хлороформ. Выход: 0.29 г (80 %). Желтое масло. Найдено: С, 66.27; Н, 9.40; N, 11.14 %. Вычислено для C<sub>20</sub>H<sub>34</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>•: С, 65.90; Н, 9.40; N, 11.53 %.  $\nu_{\max}$  (в тонком слое)/см<sup>-1</sup> 3161, 3124 (Н-С=), 2963, 2938, 2876 (СН<sub>3</sub>, СН<sub>2</sub>), 1763 (С=О).

**5-(*трет*-Бутил)-5-бутил-3-(3-(диэтиламино)пропилкарбамоилокси)-2,2-диэтилпирролидин-1-оксил (313)**

К раствору 0.29 г (0.8 ммоль) НР **312** в 2мл хлороформа прилили 0.16 мл (1 ммоль) *N',N'*-диэтилпропан-1,3-диамина и выдержали 1 сутки при комнатной температуре. Затем растворитель удалили при пониженном давлении, а остаток хроматографировали на колонке с Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, элюент хлороформ - гексан = 1 : 10. Выход: 0.32 г (95 %). Желтое масло. Найдено: С, 67.86; Н, 11.40; N, 9.86 %. Рассчитано для C<sub>24</sub>H<sub>48</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>•: С, 67.56; Н, 11.34; N, 9.85 %.  $\nu_{\max}$  (в тонком слое)/см<sup>-1</sup> 3352 (N-H), 2966, 2935, 2874 (СН<sub>2</sub>, СН<sub>3</sub>), 1726 (С=О).

**5-*трет*-Бутил-5-бутил-3-(4-(трифенилфосфониобутоксид))-2,2-диэтилпирролидин-1-оксил бромид (314)**

0.26 г (0.65 ммоль) НР **311** и 1 г (3.8 ммоль) трифенилфосфина растворили в 2 мл сухого бензола. Раствор нагревали до 70-75 °С с обратным холодильником при перемешивании в течение 4-х дней. Ход реакции контролировали при помощи ТСХ (Sorbfil, *трет*-бутилметилловый эфир - гексан = 1 : 30). После завершения реакции бензол удалили при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем, элюент: метанол : хлороформ = 3 : 100. Выход: 0.21 г (49 %). Желтое вязкое масло. Найдено: С, 67.95; Н, 8.15; Br, 11.66; N, 1.76; P, 4.56. Рассчитано для C<sub>38</sub>H<sub>54</sub>BrNO<sub>2</sub>P: С, 68.35; Н, 8.15; Br, 11.97; N, 2.10; P, 4.64 %.  $\nu_{\max}$  (CCl<sub>4</sub>)/см<sup>-1</sup> 3059 (Н-С=, Ph), 2963, 2934, 2875 (СН<sub>3</sub>, СН<sub>2</sub>), 1100 (R-O-R').  $\lambda_{\max}$  (EtOH)/нм 226 (lg ε 4.31), 262 (lg ε 3.56), 268 (lg ε 3.60), 275 (lg ε 3.52).



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

### Термическое разложение *2-трет*-бутил-2-бутил-3-фенил-1,4-диаза-спиро[4.5]дека-3-ен-1-оксида (**234**) в присутствии 2,2,5,5-тетраметилпиперидин-1-оксида

Смесь 0.31 г (0.9 ммоль) НР **234** и 1.6 г (10.3 ммоль) ТЕМРО нагревали в вакууме до 70-80 °С при перемешивании в течение 10 ч. Затем реакционную массу растворили в 10 мл гексана, прилили 20 мл воды и энергично перемешивали в течение 2 ч, присыпая порциями твердую аскорбиновую кислоту, до обесцвечивания органической фазы для удаления избытка ТЕМРО. Далее органический слой отделили, водный – экстрагировали этилацетатом (3 раза × 5 мл). Объединенный экстракт промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия и гидросульфата калия, сушили сульфатом магния, осушитель отфильтровали, фильтрат упарили при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем, элюент: хлороформ - гексан (1 : 2). В результате хроматографии были выделены 2 продукта: **1-трет**-бутоксид-2,2,6,6-тетраметил-пиперидин (**315**, 0.09 г (48 %)) и **2-бутил-3-фенил-1,4-диазаспиро[4,5]дека-1,3-диен-1-оксид** (**316**, 0.18 г (70 %)).

#### **1-трет**-Бутоксид-2,2,6,6-тетраметилпиперидин (**315**)

Летучее бесцветное масло. Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  соответствуют литературным данным [195, 196].

#### **2-Бутил-3-фенил-1,4-диазаспиро[4,5]дека-1,3-диен-1-оксид** (**316**)

Получали по общей методике взаимодействия *2H*-имидазол-1-оксидов с реактивами Гриньяра из нитрона **220d** и бутилмагний хлорида. Выход: 58 %.

Бесцветное масло. M/z: Найдено: 284.18927. Рассчитано для  $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}$ : 284,18886.  $\nu_{\text{max}}$  (в тонком слое)/ $\text{cm}^{-1}$ : 3061 (=C-H, Ph), 2934, 2860 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_2$ ), 1587, 1562, 1514 (C=N, C=C).  $\lambda_{\text{max}}$  (EtOH)/нм 231 (lg  $\epsilon$  3.96), 271 (3.79).  $\delta_{\text{H}}$  (300 МГц;  $\text{CDCl}_3$ )/м.д. 0.86 (3H, т, J 7.2 Гц,  $\text{CH}_3$ , Bu), 1.34 (4H, м,  $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$ , Bu), 1.52 (3H, м,  $\text{CH}_2$ ,  $(\text{CH}_2)_5$ ), 1.90 (5H, м,  $\text{CH}_2$ ,  $(\text{CH}_2)_5$ ), 2.16 (2H, м,  $\text{CH}_2$ ,  $(\text{CH}_2)_5$ ), 2.74 (2H, т, J 7.7 Гц,  $\text{CH}_2\text{-C}^2$ , Bu), 7.49 (3H, м, *m*- и *n*-H, Ph), 7.75 (2H, м, *o*-H, Ph).  $\delta_{\text{C}}$  (75 МГц;  $\text{CDCl}_3$ )/м.д. 13.53 ( $\text{CH}_3$ ), 22.45 ( $\text{CH}_2\text{-C}^2$ , Bu), 23.11 ( $\text{C}^3$ ,  $(\text{CH}_2)_5$ ), 23.61, 27.36 ( $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$ , Bu), 24.69 ( $\text{C}^4$ ,  $(\text{CH}_2)_5$ ), 34.91 ( $\text{C}^2$ ,  $(\text{CH}_2)_5$ ), 101.44 ( $\text{C}^5$ ), 127.53 (*o*-C, Ph), 128.71 (*m*-C, Ph), 130.55 (*n*-C, Ph), 132.98 (*u*-C, Ph), 139.66 ( $\text{C}^2$ ), 166.71 ( $\text{C}^3$ ).

**Термическое разложение 5-трет-бутил-5-бутил-3-оксо-2,2-диэтилпирролидин-1-оксида (307) в присутствии 2,2,5,5-тетраметилпиперидин-1-оксида**

Смесь 0.3 г (1.12 ммоль) НР **307** и 1.6 г (10.3 ммоль) ТЕМРО нагревали в вакууме до 70-80 °С при перемешивании в течение 7 дней. Затем реакционную смесь хроматографировали на колонке с силикагелем (элюент – сначала гексан, затем диэтиловый эфир : гексан, градиент до соотношения 1 : 2). В результате хроматографии были выделены 2 продукта: **1-трет-бутоксид-2,2,6,6-тетраметил-пиперидин (1)** и **3,3'-бис(2-бутил-4-оксо-5,5-диэтилпирролинилиден)-1,1'-диоксид (317)**.

**1-трет-Бутоксид-2,2,6,6-тетраметилпиперидин (315)**

Выход: 0.09 г (38 %). Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  соответствуют литературным данным [195, 196].

**3,3'-бис(2-Бутил-4-оксо-5,5-диэтилпирролинилиден)-1,1'-диоксид (317)**

Выход: 0.2 г (85 %). Темно-малиновые кристаллы.  $T_{\text{пл}}$  95-100°C (гексан). Найдено: С, 69.06; Н, 8.98; N, 6.55 %. Рассчитано для  $\text{C}_{24}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_4$ : С, 68.87; Н, 9.15; N, 6.69 %.  $\nu_{\text{max}}$  (KBr)/ $\text{cm}^{-1}$  2954, 2929, 2872 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_2$ ), 1708 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 1461, 1409, ( $\text{C}=\text{N}$ ,  $\text{C}=\text{C}$ ).  $\lambda_{\text{max}}$  (EtOH)/нм 228 ( $\lg \varepsilon$  3.89), 284 ( $\lg \varepsilon$  3.71), 341 ( $\lg \varepsilon$  3.81), 508 ( $\lg \varepsilon$  4.19).  $\delta_{\text{H}}$  (300 МГц;  $\text{CDCl}_3$ )/м.д. 0.65 (3H, т, J 7.4 Гц,  $\text{CH}_3$ , Et), 0.86 (3H, т, J 7.4 Гц,  $\text{CH}_3$ , Bu), 0.91 (3H, т, J 7.4 Гц,  $\text{CH}_3$ , Et), 1.39 (2H, сек,  $J_{\text{сек}}$  7.4 Гц,  $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$ , Bu), 1.60 (2H, м,  $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$ , Bu), 1.83, 1.94 (4H, АВ,  $J_{\text{AB}}$  14.3 Гц,  $J_{\text{к}}$  7.4 Гц,  $2\text{CH}_2$ , Et), 2.95 (2H, м,  $\text{CH}_2\text{-C}=\text{}$ , Bu).  $\delta_{\text{C}}$  (75 МГц;  $\text{CDCl}_3$ )/м.д. 7.02 ( $\text{CH}_3$ , Et), 13.65 ( $\text{CH}_3$ , Bu), 22.24 ( $\text{CH}_2\text{-C}=\text{}$ , Bu), 25.97 ( $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$ , Bu), 27.14 ( $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$ , Bu), 27.65 ( $\text{CH}_2$ , Et), 101.44 ( $\text{C}^5$ ), 80.57 ( $\text{C}^2$ ), 122.45 ( $\text{C}^4$ ), 159.55 ( $\text{C}^5$ ), 199.05 ( $\text{C}=\text{O}$ ).

## 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 металлизации, 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 сопряжённую 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-гидроксиаминокетон с альдегидами, приводящее к образованию производного 3,6-дигидро-2*H*-1,2,5-оксадиазина.

## Список сокращений и условных обозначений

**AcOOH** – надуксусная кислота

**Ad** – адамантил

**All** - аллил

**Boc-** – *трет*-бутоксикарбонил

***i*-Bu** – *изо*-бутил

**DMAP** – 4-диметиламинопиридин

**DMF** - диметилформамид

**GSH** – глутатион

***i*-Hex** - *изо*гексил

**LDA** –диизопропиламид лития

**MCPBA** – *мета*-хлорнадбензойная кислота

**Mn (salen)** – комплекс марганца (III) с N,N'-этиленбис(салицилимином)

**NBS** –N-бромсукцинимид

**Py** – пиридин

**TAA** - триацетонамин

**TEMPO** - 2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-оксил

**TFA** - трифторуксусная кислота

**TNM** – тетранитрометан

**TBDMS** – *трет*-бутилдиметилсилил

**Ts** – тозил, *п*-толилсульфонил

**ГА** - гидроксиамин

**ДБН** - 1,8- диазабицикло[5.4.0]ундецен-7

**КФП** – катализатор фазового переноса

**НР** – нитроксильный(-ые) радикал(-ы)

**ПА** – пространственно затрудненный(-ые) амин(-ы)

**ПГА** - пространственно затруднённый(-ые) гидроксиамин(-ы)

**ПНР** – пространственно затрудненный(-ые) нитроксильный(-ые) радикал(-ы)

**УХЭ** реакция - олефинирование по Уодсворту-Хорнеру-Эммонсу

### Список цитируемой литературы

1. Foster, M.A., Grigor'ev, I.A., Lurie, D.J., Khramtsov, V.V., McCallum, S., Panagiotelis, I., Hutchison, J.M., Koptioug, A., Nicholson, I. *In vivo* detection of a pH-sensitive nitroxide in the rat stomach by low-field ESR-based techniques // *Magn. Reson. Med.* – 2003. – V. 49. – P. 558-567.
2. Khramtsov, V.V. Biological imaging and spectroscopy of pH // *Curr. Org. Chem.* – 2005. – V. 9. – P. 909-923.
3. Nitroxides: Applications in Chemistry, Biomedicine, and Materials Science / Likhtenshtein, G. I., Yamauchi, J., Nakatsuji, Sh., Smirnov, A. I., and Tamura, R. – Weinheim: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2008. - 420 p. - ISBN: 978-3-527-31889-6.
4. Kocherginsky, N., Swartz, H. M. Nitroxide spin labels. Reactions in biology and chemistry. Boca Raton: CRC Press FL, 1995. - 272 p. - ISBN: 0-8493-4204-X.
5. Swartz, H. M., Timmins, G. S. The metabolism of nitroxides in cells and tissues. In: Rhodes, C.J. ed., *Toxicology of the human environment: the critical role of free radicals*. London: Taylor & Francis. - 2000. - P. 91–111.
6. Заремский, М.Ю., Голубев, В.Б. Обратимое ингибирование в радикальной полимеризации // *Выс. Молек. Соед., Сер. С* – 2001. – Т. 43. – № 9. – С. 1689-1728.
7. Hawker, C.J., Bosman, A.W., Hart, E. New polymer synthesis by nitroxide mediated living radical polymerizations // *Chem. Rev.* – 2001. – V. 101. – N 12. – P. 3611-3660.
8. Delaittre, G., Nicolas, J., Lefay, C. et al. Surfactant-free synthesis of amphiphilic diblock copolymer nanoparticles via nitroxide-mediated emulsion polymerization // *Chem.Comun.* 2005. - V. 5. - P. 614-616.
9. Nowakowska, M., Karewicz, A., Klos, M., Zapotoczny, S. Synthesis and Properties of Water-Soluble Poly(sodium styrenesulfonate-block-5-(4-acryloyloxyphenyl)-10,15,20-tritolylporphyrin) by Nitroxide-Mediated Free Radical Polymerization // *Macromol.* - 2003. - V. 36 - N 11. - P. 4134–4139.
10. Kirilyuk, I.A., Bobko, A.A., Grigor'ev, I.A., Khramtsov, V.V. Synthesis of the tetraethyl substituted pH-sensitive nitroxides of imidazole series with enhanced stability towards reduction // *Org. Biomol. Chem.* – 2004. – N. 2. – P. 1025-1030.
11. Marx, L., Chiarelli, R., Guiberteau, T., Rassat, A. A comparative study of the reduction by ascorbate of 1,1,3,3-tetraethylisoindolin-2-yloxyl and of 1,1,3,3-tetramethylisoindolin-2-yloxyl // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* – 2000. – N 8. – P. 1181–1182.

12. Kinoshita, Yu., Yamada, K., Yamasaki, T., Sadsue, H., Sakai, K., Utsumi, H. Development of novel nitroxyl radicals for controlling reactivity with ascorbic acid // *Free Rad. Res.* 2009. – V. 43. – N 6. – P. 565-571.
13. Fairfull-Smith, K. E., Brackmann, F., Bottle, S. E. The synthesis of novel isoindoline nitroxides bearing water-solubilising functionality // *Eur. J. Org. Chem.* – 2009. – N 12. – P. 1902-1915.
14. Заремский, М.Ю., Орлова, А.П., Гарина, Е.С. Оленин, А.В., Лачинов, М.Б., Голубев, В.Б. Псевдоживая радикальная полимеризация с участием макромолекулярных нитроксидов на основе нитронов // *Выс. Молек. Соед., Сер. А* – 2003. – Т. 45. – № 6. – С. 871-882.
15. Keana, J.F.W. Synthesis and Chemistry of Nitroxide Spin Labels. In: *Spin Labeling in Pharmacology.* / Ed. J.L. Holtzman. - Orlando. - Fla.: Academic Press. - 1984. - P. 1-85.
16. Braslau, R., O'Bryan, G., Nilsen, A., Henise, J. et.al. The Synthesis and Evaluation of New  $\alpha$ -Hydrogen Nitroxides for 'Living' Free Radical Polymerization. // *Synthesis.* – 2005. - N 9. – P. 1496–1506.
17. Розанцев, Э.Г. Свободные иминоксильные радикалы. – М.: Химия, 1970. – 224 с. - УДК 547.1'117.23.024.
18. Aurich, H. G. Nitroxides. Chapter 4. In: *Nitrones, Nitronates and Nitroxides* / Edited by S. Patai and Z. Rappoport // John Wiley & Sons Ltd. – 1989. – P. 313-369.
19. Volodarsky, L. B., Reznikov, V. A., Ovcharenko, V. I. *Synthetic Chemistry of Stable Nitroxides.* – CRC Press, Inc., 2000 Corporate Blvd., N. W., Boca Raton, Florida 33431. - 1994. – 225 p. - ISBN 0-8493-4590-1.
20. Yoshioka, T., Mori, E., Murayama, K. Stable free radicals. XIII. Synthesis and ESR spectral properties of hindered piperazine N-oxyls // *Bull. Chem. Soc. Jap.* – 1972. – V. 45. – N 6. – P. 1855-1860.
21. Розанцев, Э.Г., Шолле, В.Д. Органическая химия свободных радикалов. - М.: Химия, 1979. – 281 с.
22. Розанцев, Э.Г., Шолле, В.Д. О необычных продуктах окисления некоторых третичных аминов // *Изв. Акад. Наук СССР, Сер. Хим.* – 1969. - № 1. – С. 149-151.
23. Miura, Y., Nakamura, N. Taniguchi, I. Low-Temperature "Living" Radical Polymerization of Styrene in the Presence of Nitroxides with Spiro Structures. // *Macromol.* – 2001. - V 34. - N 3. – P. 447-455.
24. Wetter, Ch., Gierlich, J., Knoop, Ch.A., M $\ddot{e}$ ller, Ch., Schulte, T., Studer, A. Steric and Electronic Effects in Cyclic Alkoxyamines–Synthesis and Applications as Regulators for Controlled/Living Radical Polymerization // *Chem. Eur. J.* – 2004. - N 10. – P. 1156 – 1166.

25. Yoshioka, T., Higashida, S., Murayama, K. Stable free radicals. VIII. Synthesis and oxidation of hindered 4-oxopiperidine derivatives // *Bull. Chem. Soc. Jap.* – 1972. – V. 45. – N 2. – P. 636-638.
26. Sakai, K., Yamada, K., Yamasaki, T., Kinoshita, Yu., Mito, F., Utsumi, H. Effective 2,6-substitution of piperidine nitroxyl radical by carbonyl compound // *Tetrahedron.* – 2010. – V. 66. – N 13. – P. 2311–2315.
27. Schulte, T., Siegenthaler, K.O., Luftmann, H., Letzel, M. and Studer, A. Nitroxide-Mediated Polymerization of *N*-Isopropylacrylamide: Electrospray Ionization Mass Spectrometry, Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization Mass Spectrometry, and Multiple-Angle Laser Light Scattering Studies on Nitroxide-Terminated Poly-*N*-isopropylacrylamides. // *Macromol.* – 2005. – V. 38. – N 16. – P. 6833-6840.
28. Yamasaki, T., Mito, F., Ito, Yu., Pandian, S., Kinoshita, Yu., Nakano, K., Murugesan, R., Sakai, K., Utsumi, H., Yamada, K. Structure-Reactivity Relationship of Piperidine Nitroxide: Electrochemical, ESR and Computational Studies // *J. Org. Chem.* – 2011. – V. 76. – N 2. – P. 435–440.
29. Smythe, M. L., Nakaie, C. R., Marshall, G. R.  $\alpha$ -Helical versus 3<sub>10</sub>-Helical Conformation of Alanine-Based Peptides in Aqueous Solution: An Electron Spin Resonance Investigation. // *J. Am. Chem. Soc.* – 1995. – V. 117. – N 42. – P. 10555-10562.
30. Keana, J. F. W., Keana, S. B., and Beetham, D. A new versatile ketone spin label. // *J. Am. Chem. Soc.* – 1967. – V. 89. – N 12. – P. 3055-3056.
31. Braslau, R., Burill, L.C., Chaplinski, V., Howden, R., Papa, P. W. Studies in the stereoselective trapping of prochiral carbon radicals by optically active camphoxyl nitroxides // *Tetr.: Asym.* – 1997. – V. 8. – N 19. – P. 3209-3212.
32. Kaliská, V., Toma, Š., Leško, J. Synthesis and mass spectra of piperidine and piperazine N-oxyl radicals // *Collection Czechoslovak Chem. Commun.* – 1987. – V. 52. – P. 2266-2273.
33. Lagercrantz, C., Torssell, K. Electron-spin resonance studies of nitroxide radicals // *Acta Chem. Scand.* – 1968. – V. 22. – N 6. – P. 1935-1941.
34. Döpp, D., Döpp, H. Nitrene. In: Houben–Weil. *Methoden der Organischen Chemie.* Band E 14b/Teil 2. Organische Stickstoff–Verbindungen mit einer C,N-Doppelbindung. / Her. Von D. Klamann und H. Hagemann // Stuttgart-N.Y.: George Thieme Verlag, 1990. – P. 1372-1544.
35. Амитина, С. А., Володарский, Л. Б. Синтез пространственно-затрудненных 1-окси-2-ацетил-3-имидазолин-3-оксидов и стабильных нитроксильных радикалов на их основе // *Изв. Акад. Наук СССР Сер. Хим.* – 1976. – № 9. – С. 2135-2137.

36. Morat, C., Rassat, A. № 150. – Synthèse magnésienne de radicaux nitroxydes dérivés de l'adamantane. Obtention de l'adamantyl tertio-butyl amine et du diadamantyl amine // Bull. Soc. Chim. France. – 1971. – N 3. – P. 891-893.
37. Studer, A., Harms, K., Knoop, Ch., Muller, Ch. and Schulte, T. New sterically hindered nitroxides for the living free radical polymerization: x-ray structure of an R-H-bearing nitroxide // Macromol. – 2004. – V. 37. – N 1. – P. 27-34.
38. Nesvadba, P., Kramer, A., Steinmann, A., Stauffer, W. PCT Int // Appl. WO. – 1999. – V. 99. – P. 03894.
39. Vertommen, L.L., Van Den Haak, H.J. Hope, P., Lacroix, C.P., Meijer, J., Talma, A.G. PCT Int. // Appl. WO. - 1998. - V. 98. - P. 13392.
40. Имидазолиновые нитроксильные радикалы / Володарский, Л.Б., Григорьев, И.А., Диканов, С.А., Резников, В.А., Щукин, Г.И. - Новосибирск: Наука, 1988. – 216 с. - ISBN 5-02-028677-X.
41. Nesvadba, P., Bugnon, L., Sift, R. New 7-membered diazepanone alkoxyamines for nitroxide-mediated radical polymerization. // J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem. – 2004. - V 42. – P. 3332–3341.
42. Brunetti, H., Rody, J. Neue derivate von 4-oxopiperidinen. // Ciba-Geigy. FR 2324637. 1976. DE 2621855. 1976.
43. Nesvadba, P. Beyond TEMPO. Synthesis of cyclic sterically highly hindered Nitroxides and alkoxyamines and their industrial applications. // 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. 26.
44. Ma, Z., Huang, Q., Bobbitt, J. M. Oxoammonium salts. 5.' A new synthesis of hindered piperidines leading to unsymmetrical TEMPO-type nitroxides. Synthesis and enantioselective oxidations with chiral nitroxides and chiral oxoammonium salts. // J. Org. Chem. – 1993. – V 58. -N 18. – P. 4837-4843.
45. Okazaki, Sh., Mannan, M.A., Sawai, K., Masumizu, T., Miura, Y., Takeshita, K. Enzymatic reduction-resistant nitroxyl spin probes with spirocyclohexyl rings // Free Rad. Res. – 2007. – V. 41. – N 10. – P. 1069-1077.
46. Kinoshita, Y., Yamada, H., Sadasue, T., Yamasaki, K. Sakai, K., Utsumi, H. Stability evaluation for 2,6-substituted TEMPO derivatives in the reduction process // 5-th International conference on nitroxide radicals (SPIN 2008). Book of abstracts. - September 7-11, 2008. - Ancona, Italy.– P27.



47. Paletta, J.T., Pink, M., Foley, B., Rajca, S., Rajca, A. Synthesis and reduction kinetics of sterically shielded pyrrolidine nitroxides // *Org. Lett.* – 2012. – V. 14. – N 20. – P. 5322–5325.
48. Kinoshita, Yu., Yamada, K., Yamasaki, T., Mito, F., Yamato, M., Kosem, N., Deguchi, H., Shirahama, Ch., Ito, Yu., Kitagawa, K., Okukado, N., Sakai, K., Utsumi, H. In vivo evaluation of novel nitroxyl radicals with reduction stability // *Free Rad. Biol. Med.* - 2010. - V. 49. - P. 1703–1709.
49. Wang, X., Emoto, M., Sugimoto, A., Miyake, Yu., Itto, K., Amasaka, M., Xu, Sh., Hirata, H., Fujii, H., Arimoto, H. Synthesis of <sup>15</sup>N-labeled 4-oxo-2,2,6,6-tetraethylpiperidine nitroxide for EPR brain imaging // *Tetr. Lett.* - 2014. - V. 55. - P. 2146–2149.
50. Wadsworth, W.S., Jr. Synthetic applications of phosphoryl-stabilized anions // *Org. React.* - 1977. - V. 25. - P. 73-253.
51. Bisceglia, J. A., Orelli, L. R. Recent progress in the Horner-Wadsworth-Emmons reaction // *Curr. Org. Chem.* - 2015. - V. 19. - N 9. - P. 744-775.
52. Larsen, R. O., Aksnes, G. Kinetics study of the Honer-Reaction. I,II // *Phosphorus Sulfur.* - 1983. - V. 15. - N 3. - P. 219–237.
53. Büchi, G., Wüest, H. Macrocycles by olefination of dialdehydes with 1,3-bis(dimethylphosphono)-2-propanone // *Helv. Chim. Acta.* – 1979. – V. 62. - N 8. – P. 2661-2672.
54. Rajca, A., Kathirvelu, V., Roy, S.K., Pink, M., Rajca, S., Sarkar, S., Eaton, S.S., Eaton, G.R. A spirocyclohexyl nitroxide amino acid spin label for pulsed EPR spectroscopy distance measurements // *Chem. Eur. J.* – 2010. - N 16. – P. 5778 – 5782.
55. Meyer, V., Swanson, M.A., Clouston, L.J., Boratyński, P.J., Stein, R.A., Mchaourab, H.S., Rajca, A., Sandra S. Eaton, S.S., Eaton, G.R. Room-temperature distance measurements of immobilized spin-labeled protein by DEER/PELDOR // *Biophys. J.* - 2015. - V. 108. - N 5. - P. 1213–1219.
56. Zagdoun, A., Casano, G., Ouari, O., Schwaerzwalder, M., Rossini, A.J.; Aussenac, F., Yulikov, M., Jeschke, G., Coperet, C., Lesage, A., Tordo, P., Emsley, L. Large molecular weight nitroxide biradicals providing efficient dynamic nuclear polarization at temperatures up to 200 K // *J. Am. Chem. Soc.* – 2013. - V. 135. - N 34. - P. 12790-12797.
57. Zagdoun, A., Casano, G., Ouari, O., Lapadula, G., Rossini, A.J., Lelli, M., Baffert, M., Gajan, D., Veyre, L., Maas, W.E., Rosay, M., Weber, R.T., Thieuleux, Ch., Coperet, Ch., Lesage, A., Tordo, P., Emsley, L. A slowly relaxing rigid biradical for efficient dynamic nuclear polarization surface-enhanced NMR spectroscopy: expeditious characterization of functional group manipulation in hybrid materials // *J. Amer. Chem. Soc.* – 2012.- V. 134. - N 4. - P. 2284 – 2291.

58. Dane, E.L., Corzilius, B., Rizatto, E., Stocker, P., Maly, Th., Smith, A.A., Griffin, R.G., Ouary, O., Tordo, P., Swager, T.M. Rigid orthogonal bis-TEMPO biradicals with improved solubility for dynamic nuclear polarization // *J. Org. Chem.* - 2012. - V. 77. - N 4. - P. 1789 – 1797.
59. Dickerman, S.C., Lindwall, H.G. Studies in piperidone chemistry. I. A synthesis of 5-homopiperazinones // *J.Org.Chem.* – 1949. – V. 14. – N 4. – P. 530-536.
60. Chang, Ch.-Ch., Siegenthaler, K.O. and Studer, A. A new sterically highly hindered 7-membered cyclic nitroxide for the controlled living radical polymerization // *Helv. Chim. Acta.* – 2006. – V 89. – P. 2200-2210.
61. Matyjaszewski, K., Woodworth, B.E., Zhang, X., Gaynor, S. G., Metzner, Z. Simple and efficient synthesis of various alkoxyamines for stable free radical polymerization // *Macromol.* – 1998. – V. 31. - N 17. – P. 5955-5957.
62. Schulte, T., Studer, A. New seven- and eight-membered cyclic alkoxyamines for the living free radical polymerization // *Macromol.* - 2003. - V 36. - N 9. – P. 3078-3084.
63. Sosnovsky, G., Cai, Zh. A study of the Favorskii rearrangement with 3-bromo-4-oxo-2,2,6,6-tetramethylpiperidine-1-oxyl // *J. Org. Chem.* - 1995. - V. 60. - N 11. - P. 3414-3418.
64. Kirilyuk, I.A., Polienko, Yu.F., Krumkacheva, O.A., Strizhakov, R.K., Gatilov, Yu.V., Grigor'ev, I.A., Bagryanskaya, E.G. Synthesis of 2,5-bis(spirocyclohexane)-substituted nitroxides of pyrroline and pyrrolidine series, including thiol-specific spin label: an analogue of MTSSL with long relaxation time // *J. Org. Chem.* – 2012. – V. 77. - N 18. – P. 8016–8027.
65. Wang, Y., Paletta, J.T., Berg, K., Reinhart, E., Rajca, S., Rajca, A. Synthesis of unnatural amino acids functionalized with sterically shielded pyrroline nitroxides // *Org. Lett.* - 2014. - V. 16. - P. 5298–5300.
66. Rajca, A., Wang, Y., Boska, M., Paletta, J.T., Olankitwanit, A., Swanson, M.A., Mitchell, D.G., Eaton, S.S., Eaton, G.R., Rajca, S. Organic radical contrast agents for magnetic resonance imaging // *J. Am. Chem. Soc.* – 2012. – V. 134. - N 38. – P. 15724–15727.
67. Krishna, M.C., DeGraff, W., Hankovszky, O.H., Sa' r, C.P., Ka' lai, T., Jeko, J., Russo, A., Mitchell, J.B., Hideg, K. Studies of structure-activity relationship of nitroxide free radicals and their precursors as modifiers against oxidative damage // *J. Med. Chem.* 1998. - V. 41. - N 18. - P. 3477-3492.
68. Sudo, R., Ichihara, Sh. Reactions of alicyclic aminonitrile // *Bull. Chem. Soc. Jap.* – 1963. – V. 36. – N 1. – P. 34-37.
69. Lai, J.T. Hindered amines. Novel synthesis of 1,3,3,5,5-pentasubstitued 2-piperazinones // *J. Org. Chem.* – 1980. – V. 45. – N 4 – P. 754-755.

70. Lai, J.T. Hindered amines; III. Highly regioselective syntheses of 1,3,3,5,5-pentasubstitued 2-piperazinones and their nitroxyl radicals // *Synthesis*. – 1981. – N 1. – P. 40-42.
71. Senkus, M. Reaction of primary aliphatic amines with formaldehyde and nitroparaffins // *J. Am. Chem. Soc.* – 1946. – V. 68. – N 1. – P. 10-13.
72. Pat. US 6,664,353 B2. Heterocyclic alkoxyamines as regulators in controlled radical polymerization processes /Nesvadba, P., Kramer, A., Zink, M.-O. ; Ciba Speciality Chemicals Corporation, Tarrytown, NY (US) – 16.12.2003. – 45 pp. (Chem. Abstr. – P 107153x).
73. Lai, J.T. Hindered amines. 3,3,5,5-tetrasubstitued-2-oxomorpholines and derivatives // *Synthesis*. – 1984. – N 2. – P. 122-123.
74. Keana, J. F. W. Newer aspects of the synthesis and chemistry of nitroxide spin labels. // *Chem. Rev.* – 1978. – V. 78. – N 1. – P. 37-64.
75. Keana, J. F. W., Dinerstein, R. J. A New highly anisotropic dinitroxide ketone spin label. A sensitive probe for membrane structure // *J. Am. Chem. Soc.* – 1971. – V. 93. – N 11. – P. 2808-2810.
76. Miura, Y., Mibae, Sh., Moto, H., Nakaruma, N., Yamada, B. Controlled radical polymerization of styrene with an oxazolidinyl-N-oxyl syable free radical // *Polym. Bull.* – 1999. – V. 42. – P. 17-24.
77. Morat, C., Rassat, A. Syntheses d'oxazolidines substituees par l'adamantane et de nitroxydes oxazolidines stables derives de l'adamantane. // *Tetr. Lett.* – 1979. – V. 19. – N 47. – P. 4561-4564.
78. Michon, J., Rassat, A. Nitroxides. 73. Electron spin resonance study of chiral recognition by cyclodextrin // *J. Am. Chem. Soc.* – 1979. – V. 101. – N 4. – P. 995-996.
79. Michon, J., Rassat, A. Nitroxydes-88. Etude de la conformation par R.P.E. d'un biradical. // *Tetrahedron*. – 1980. – V. 36. – N 7. – P. 871-876.
80. Rassat, A. Magnetic properties of nitroxide multiradicals. // *Pure & Appl. Chem.* – 1990. – V. 62. – N 2. – P. 223-227.
81. Volodarsky, L. B., Tikhonov, A. Ya. Synthesis and reactions of  $\alpha$ -hydroxylamino-oximes // *Synthesis*. – 1986. – N 9. – P. 704-715.
82. Мартин, В. В. Синтез и реакции пространственно-затрудненных 3-имидазолин-3-оксидов // Диссертация на соискание ученой степени кандидата химических наук, Новосибирск. – 1977. – 134 с.
83. Мартин, В. В., Володарский, Л. Б. Синтез и некоторые реакции пространственно-затрудненных 3-имидазолин-3-оксидов // *Хим. Гетероцикл. соедин.* – 1979. – № 1. – С. 103-109.

84. Резников, В.А., Володарский, Л.Б. Ацетат аммония как катализатор конденсации пространственно-затрудненных функционально замещенных гидроксиламинов с кетонами // Изв. Акад. АН СССР, Сер. Хим. – 1997. - № 9. – С. 1654-1658.
85. Резников, В.А., Володарский, Л.Б. Синтез бифункциональных производных нитроксильных радикалов имидазолина // Хим. гетероцикл. соедин. – 1990. - № 6. – С. 772-778.
86. Григорьев, И.А., Щукин, Г.И., Диканов, С.А., Кузнецова, И.К., Володарский, Л.Б. Образование производных 2,3,6,8-тетраазабицикло[3.2.1]октена-3 при взаимодействии 2-ацил-3-имидазолин-3-оксидов с гидразином и их окисление в соответствующие нитроксильные радикалы и 1,2,4-триазин-4-окиси // Изв. Акад. АН СССР, Сер. Хим. – 1982. - № 5. – С. 1092-1101.
87. Григорьев, И.А., Щукин, Г.И., Храмцов, В.В., Вайнер, Л.М., Стариченко, В.Ф., Володарский, Л.Б. Превращение нитроксильных радикалов 3-имидазолин-3-оксида в нитронил-нитроксильные радикалы // Изв. Акад. АН СССР, Сер. Хим. – 1985. - № 10. – С. 2342-2351.
88. Григорьев, И.А., Щукин, Г.И., Володарский, Л.Б. О влиянии радикального центра на окислительные свойства нитронной группы в реакции нитроксильных радикалов 3-имидазолин-3-оксида с гидразином // Изв. Акад. АН СССР, Сер. Хим. – 1983. - № 5. – С. 1140-1146.
89. Сафиуллин, Р.Л., Еникеева, Л.Р., Букин, И.И., Мухаметова, Г.А., Шишлов, Н.М., Комиссаров, В.Д., Толстиков, Г.А. Окисление вторичных аминов алкансульфонадкислотами // Изв. Акад. АН СССР, Сер. Хим. – 1990. - № 5. – С. 1162-1165.
90. 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.
91. Володарский, Л. Б., Пуцыкин, Ю. Г. XI. Получение и свойства алициклических  $\alpha$ -гидроксиламинооксимов // Ж. орган. хим. – 1967. - № 3. – С. 1686-1694.
92. A.A.Bobko, I.A.Kirilyuk, I.A.Grigor'ev, J.L.Zweier, V.V.Khramtsov. Reversible reduction of nitroxides to hydroxylamines: roles for ascorbate and glutathione. // Free Rad. Biol. Med. - 2007. - V. 42. - P. 404-412.
93. Bobko, A.A., Kirilyuk, I. A., Gritsan, N. P., Polovyanenko, D. N., Grigor'ev, I. A., Khramtsov, V. V., Bagryanskaya, E. G. EPR and quantum chemical studies of the pH-sensitive imidazoline and imidazolidine nitroxides with bulky substituents // Appl Magn Reson. - 2010. -V. 39. - N 4. - P. 437-451.

94. Toda, T., Morimura, S., Mori, E., Horiuchi, H., Murayama, K. Studies on stable free radicals. VI. Synthesis of substituted 4-imidazolidinone-1-oxyls // Bull. Chem. Soc. Jap. – 1971. – V. 44. – N 12. – P. 3445-3450.
95. Toda, T., Morimura, S., Murayama, K. Studies on stable free radicals. VII. The mechanism for cyclization reaction of  $\alpha$ -amino nitriles with carbonyl compounds // Bull. Chem. Soc. Jap. – 1972. – V.45. – N 2. – P. 557-561.
96. Knoop, Ch. A., Studer, A. Hydroxy- and silyloxy-substituted TEMPO derivatives for the living free-radical polymerization of styrene and n-butyl acrylate: synthesis, kinetics, and mechanistic studies // J. Am. Chem. Soc. – 2003. – V. 125. – N 52. - P. 16327-16333.
97. Войнов, М. А. Последовательность металлирование-электрофильное замещение в ряду альдонитронов – новый подход к синтезу  $\alpha$ -замещенных нитронов // Диссертация на соискание ученой степени кандидата химических наук, Новосибирск. – 2001. – 175 с.
98. Marx, L., Rassat, A. Application of a spin-labeled spin-trap to the detection of nitric oxide (NO) // Angew.Chem., Int. – 2000. – V. 39. – N 24. – P. 4494-4496.
99. Espie, J.C., Ramasseul, R. and Rassat, A. Nitroxides LXXXV : Nitroxides Azetidiniques // Tetr. Lett. – 1978. - N 9. – P. 795-796.
100. Graf, R.  $\beta$ -Isovalerolactam-N-sulfonyl Chloride and  $\beta$ -Isovalerolactam // Organic Syntheses. – 1973. - V 5.- P.51-51.
101. Ramasseul, R., Rassat, A. Nitroxides XLIX: Steroidal nitroxides // Tetr. Lett. – 1971. – N 48. – P. 4623-4624.
102. Naik, N., Braslau, R. Synthesis and applications of optically active nitroxides // Tetrahedron – 1998. – V. 54. – N 5. – P. 667-696.
103. Hamer, J. Nitrones // Chem.Rev. – 1964. – V. 64. – N 4. – P. 473-495.
104. Кириллюк, И.А. Получение N-оксидов 2*H*- и 4*H*-имидазола и превращение их в стабильные нитроксильные радикалы с метоксигруппами у  $\alpha$ -атома углерода нитроксильной группы. // Диссертация на соискание ученой степени кандидата химических наук, Новосибирск. – 1995. – 207 с.
105. Кириллюк, И.А., Григорьев, И.А., Володарский, Л.Б. Синтез 2*H*-имидазол-1-оксидов и стабильных нитроксильных радикалов на их основе // Изв. Акад. АН СССР, Сер. Хим. – 1991. – № 9. – С. 2113-2121.
106. Бакунова, С.М. Синтез и свойства циклических  $\alpha$ -алкоксинитронов // Диссертация на соискание ученой степени кандидата химических наук, Новосибирск. – 2000. – 133 с.
107. Бакунова, С.М., Григорьев, И.А., Кириллюк, И. А., Гатилов, Ю.В., Багрянская, И.Ю., Володарский, Л.Б. Синтез стабильных нитроксильных радикалов оксазолидинового ряда

с метоксигруппами у  $\alpha$ -атомов углерода радикального центра // Изв. Акад. АН СССР, Сер. Хим. – 1992. – № 4. – С. 966-973.

108. Sár, C.P., Ósz, E., Jekő, J., Hideg, K. Synthesis of spiro[pyrrolidine-2,2'-adamantane] nitrones and nitroxides. // *Synthesis*. – 2005. - N 2. – P. 0255–0259.

109. Morozov, D.A., Kirilyuk, I.A., Gatilov, Yu.V., Bagryanskaya, I.Yu., Bozhko, J.Yu., Komarov, D.A., Grigor'ev, I.A. Intramolecular 1,3-dipolar cycloaddition of alkenylnitrones of the 4*H*-imidazole series: synthesis of a new nitroxide pH-sensitive spin probe // *Synthesis* - 2010. – N 2. – P. 343-348.

110. Churykau, D.H., Zinovich, V.G., Kulinkovich, O.G. A convenient and, chemoselective method for the reductive ring cleavage of isoxazoles and isoxazolines with EtMgBr/Ti(Oi-Pr)<sub>4</sub> reagent // *Synth. Lett.* – 2004. – N 11. – P. 1949-1952.

111. Edeleva, M.V., Parkhomenko, D.A., Morozov, D.A., Dobrynin, S.A., Trofimov, D.G., Kanagatov, B., Kirilyuk, I.A., Bagryanskaya, E.G. Controlled/living polymerization of methyl methacrylate using new sterically hindered imidazoline nitroxides prepared via intramolecular 1,3-dipolar cycloaddition reaction // *J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem.* - 2014. – V. 52. - N 7. - P. 929–943 929.

112. Charleux, B., Nicolas, J., Guerret, O. Theoretical expression of the average activation–deactivation equilibrium constant in controlled/living free-radical copolymerization operating via reversible termination. Application to a strongly improved control in nitroxide-mediated polymerization of methyl methacrylate // *Macromol.* - 2005. - V. 38. - N 13. - P. 5485–5492.

113. Nicolas, J., Dire, C., Mueller, L., Belleney, J., Charleux, B., Marque, S. R. A., Bertin, D., Magnet, S., Couvreur, L. Living character of polymer chains prepared via nitroxide-mediated controlled free-radical polymerization of methyl methacrylate in the presence of a small amount of styrene at low temperature // *Macromol.* - 2006. - V. 39. - N 24. - P. 8274–8282.

114. Cicchi, S., Hold, I., Brandi, A. New synthesis of five-membered cyclic nitrones from tartaric acid // *J. Org. Chem.* – 1993. – V. 58. - N 19. - P. 5274– 5275.

115. Morozov, D.A., Kirilyuk, I.A., Komarov, D.A., Goti, A., Bagryanskaya, I.Yu., Kuratieva, N.V., Grigor'ev, I.A. Synthesis of a chiral C<sub>2</sub>-symmetric sterically hindered pyrrolidine nitroxide radical via combined iterative nucleophilic additions and intramolecular 1,3-dipolar cycloadditions to cyclic Nitrones // *J. Org. Chem.* - 2012. - V. 77. N 23. - P. 10688–10698.

116. Мартин, В.В., Володарский, Л.Б., Вишневская, Л.А. Взаимодействие пространственно затрудненных имидазолиноксидов – предшественников стабильных нитроксильных радикалов с металлорганическими реагентами // Изв. Сиб. Отд. Акад. Наук – 1981. - № 4. – С. 94-103.

117. Таратайко, А. И., Резников, В. А. Особенности взаимодействия пространственно затрудненных нитронов с реактивами Гриньяра // Бутлеровские сообщения. - 2014. - Т. 40. - № 12. - С.141-144.
118. Reznikov, V.A. Interaction of heterocyclic nitrones with organometallic reagents as a method for the synthesis of new types of nitroxides // Tetrahedron. - 1993. - V. 49. - N 46. - P. 10669-10692.
119. Nazarski, R.B., Skowronski, R. Sterically crowded five-membered heterocyclic systems. Part 3. Unexpected formation of stable flexible pyrrolodinoxyl byradicals via nitrone aldol dimers: a spectroscopic and mechanistic study. // J. Chem. Soc. Perkin. Tr. I. - 1989. - № 9. - P. 1603-1610.
120. Marque, S., Fischer, H., Baier, E., Studer, A. Factors influencing the C-O bond homolysis of alkoxyamines: effects of H-bonding and polar substituents // J. Org. Chem. - 2001. - V. 66. - N 4. - P. 1146-1156.
121. Studer, A. Tin-free radical cyclization reactions using the persistent radical effect // Angew. Chem. - 2000. - V 39. - N 6. - P. 1108 - 1111. Supporting Information. [http://www.wiley-vch.de/contents/jc\\_2002/2000/z14225\\_s.pdf](http://www.wiley-vch.de/contents/jc_2002/2000/z14225_s.pdf)
122. Reznikov, V.A., Volodarsky, L.B. Stable nitroxides with hydrogen at  $\alpha$ -carbon of the nitroxyl group // Tetr. Lett. - 1994. - V 35. - N 14. - P. 2239 - 2240.
123. Clark, B.A.J., Evans, T.J., Simmonds, R.G. Preparation and some reactions of 2,2-diaryl-2*H*-imidazole 1-oxides // J.Chem.Soc. Perkin Trans. I. - 1975. - N 18. - P. 1803-1806.
124. Sammes, M. P., Katritzky, A. R., The 2*H*-imidazoles. In: Advances in heterocyclic chemistry. V. 35 / Ed. A. R. Katritzky / N. Y., a. o.: Academic Press. - 1984. - P. 375-412.
125. Aurich, H. G. Nitroxides. In: The chemistry of amino, nitroso and nitro compounds and their derivatives, Suppl. F., Part 1 / Ed. S. Patai / Interscience, Chichester, England, 1982. - P. 565-613.
126. Potapenko, D.I., Foster, M.A., Lurie, D.J., Kirilyuk, I.A., Hutchison, J.M.S., Grigor'ev, I.A., Bagryanskaya, E.G., Khramtsov, V.V. Real-time monitoring of drug-induced changes in the stomach acidity of living rats using improved pH-sensitive nitroxides and low-field EPR techniques. // *J. Magn. Reson.* - 2006. - V 182. -N 1. - P. 1-11.
127. Woldman, Ya.Y., Semenov, S.V., Bobko, A.A., Kirilyuk, I.A., Polienko, J.F., Voinov, M.A., Bagryanskaya, E.G., Khramtsov, V.V. Design of liposome-based pH sensitive nanoSPIN probes: nano-sized particles with incorporated nitroxides // *Analyst* - 2009. - V. 134. - P. 904-910.
128. Bobko, A.A., Eubank, T.D., Voorhees, J.L., Efimova, O.V., Kirilyuk, I.A., Petryakov, S., Trofimov, D.G., Marsh, C.B., Zweier, J.L., Grigor'ev, I.A., Samouilov, A., Khramtsov, V.V. In

vivo monitoring of pH, redox status, and glutathione using L-band EPR for assessment of therapeutic effectiveness in solid tumors // *Magn. Reson. Med.* - 2012. - V. 67. - P. 1827–1836.

129. Samouilov, A., Efimova, O.V., Bobko, A.A., Sun, Z., Petryakov, S., Eubank, T.D., Trofimov, D.G., Kirilyuk, I.A., Grigor'ev, I.A., Takahashi, W., Zweier, J.L., Khramtsov, V.V. In vivo proton–electron double- resonance imaging of extracellular tumor pH using an advanced nitroxide probe // *Anal. Chem.* - 2014. - V. 86. - N 2. - P. 1045-1052.

130. Keana, J.F.W., Van Nice, F.L. Influence of structure on reduction of nitroxide MRI contrast-enhancing agents by ascorbate // *Physiol. Chem. Phys. Med. NMR* – 1984. – N 16. – P. 477-480.

131. Lee, T.D., Birrell, B., Keana, J.F.W. A new series of minimum steric perturbation nitroxide lipid spin labels // *J. Am. Chem. Soc.* – 1978. – V. 100. – N 5. – P. 1618-1619.

132. Shibata, T., Uemae, K., Yamamoto, Y. Highly stereoselective synthesis of C<sup>2</sup>-chiral and meso nitroxides from an optically active pyrrolidine // *Tetrahedron: Asymmetry* – 2000. – V. 11. – N 11. – P. 2339-2346.

133. Bonnett, R., Brown, R. F. C., Clark, V. M., Sutherland, I. O., Todd, A. Experiments towards the synthesis of corrins. Part II. The preparation and reactions of  $\Delta^1$ -pyrroline 1-oxides // *J. Chem. Soc.* – 1959. – P. 2094-2102.

134. Uchida, Y., Matsuoka, N., Takahashi, H., Shimono, S., Ikuma, N. and Tamura, R. Synthesis, crystal structure and magnetic properties of 4-(2-methyl-1-azaspiro[4.5]deca-1-oxyl-2-yl)phenol // *Heterocycles.* – 2007. – V 74. – P. 607-616.

135. Suzuki, K., Mazhukin, D. G., Takahashi, H., Uchida, Y., Tamura, R., Grigor'ev, I. A. Synthesis and stereochemistry of novel rigid nitroxide biradicals based on paramagnetic pyrrolidine core // *Heterocycles.* – 2009. – V. 78. N 12. – P. 3091-3099.

136. Keana, J.F.W., Cuomo, J., Lex, L. and Seyedrezai, S.E. Azethoxyl nitroxide spin-labeled crown ethers and cryptands with the N-0 group positioned near the cavity. // *J. Org. Chem.* – 1983. – N 48. – P. 2647-2654.

137. Keana, J. F. W., Pou, S., Rosen, G. M. Synthesis and properties of some nitroxide  $\alpha$ -carboxylate salts // *J. Org. Chem.* – 1989. – V. 54. – N 10. – P. 2417-2420.

138. Keana, J. F. W., Tamura, T., McMillen, D. A., Jost, P. C. Synthesis and characterization of a novel cholesterol nitroxide spin label. Application to the molecular organization of human high density lipoprotein // *J. Am. Chem. Soc.* – 1981. – V. 103. – N 16. – P. 4904-4912.

139. Григорьев, И.А., Бакунова, С.М., Кирилюк, И.А. Взаимодействие циклических  $\alpha$ -метоксинитронов с нуклеофильными реагентами // *Изв. Акад. Наук, Сер. Хим.* – 2000. - № 12. – С. 2066-2071.



140. 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.
141. 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, lithiated 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
142. Кириллюк, И.А., Григорьев, И.А., Володарский, Л.Б. Получение 3-имидазолинов и 3-имидазолин-3-оксидов, содержащих атом водорода у углерода С-2 // *Изв. Сиб. Отд. Акад. Наук СССР. Сер. Хим.* - 1989. - Т. 2. - № 4. - С. 99-106.
143. Леви, Г., Нельсон, Г. Руководство по ядерному магнитному резонансу углерода-13 для химиков органиков // Перев. с англ. Сергеева Н.М. – Изд.: «Мир». – М.: 1975. – 296 с. - УДК 543.422.23.
144. Murahashi, Sh.-I., Mitsui, H., Shiota, T., Tsuda, T., Watanabe, Sh. Tungstate-catalyzed oxidation of secondary amines to nitrones.  $\alpha$ -substitution of secondary amines via nitrones // *J. Org. Chem.* – 1990. - V 55. – N 6. - P.1736-1744.
145. Войнов, М.А. Последовательность металлирование-электрофильное замещение в ряду альдонитронов – новый подход к синтезу альфа-замещенных нитронов: Дис. ... канд. хим. наук: 02.00.03 / М.А. Войнов. Новосиб. инст. органической химии. – Новосибирск, 2001. – 175 с.
146. Колякина, Е., Лазарев, М., Павловская, М., Кириллюк, И., Журко, И., Григорьев, И., Гришин, Д. Нитроксильные радикалы имидазолинового ряда как агенты псевдоживой полимеризации стирола // *Изв. Акад. Наук.* – 2010. – № 8. – С. 1519-1527.
147. Титце, Л., Айхер, Т. Препаративная органическая химия / Пер. с нем. К.В. Аванесян и др. Под ред. Ю.Е. Алексева. - М.: Мир, 1999. - 704с. - ISBN 978-5-03-003721-9.
148. Keana, J.F.W. New aspects of nitroxide chemistry. In: Spin labeling: Theory and applications. / Berliner L.J. (Ed.). – N.Y. – London.: Academic Press. 1979. – P. 115-173.
149. Lee, T.D., Keana, J.F.W. Nitroxides derived from 3,4-dehydro-2,5-dimethyl-2*H*-pyrrol-1-oxide: a new series of minimum steric perturbation lipid spin labels. // *J. Org. Chem.* – 1978. – V.43, N 21. – P. 4226-4231.
150. Kirilyuk, I.A., Bobko, A.A., Semenov, S.V., Komarov, D.A., Irtegorova, I.G., Grigor'ev, I.A., Bagryanskaya, E.G. Effect of sterical shielding on the redox properties of imidazoline and imidazolidine nitroxides // *J. Org. Chem.* - 2015. - V. 80. - N 18. - P. 9118–9125.

151. Bagryanskaya, E., Marque, S. Scavenging of organic C-centered radicals by nitroxides // *Chem. Rev.* - 2014. - V. 114. - N 9. - P., 5011–5056.
152. Schoening K. U., Fischer, W., Hauck, S., Dichtl, A., Kuepfert, M. Synthetic studies on N-alkoxyamines: a mild and broadly applicable route starting from nitroxide radicals and aldehydes // *J. Org. Chem.* – 2009. – V. 74. – N 4. – С. 1567-1573.
153. Репинская, И.Б., Шварцберг, М.С. Избранные методы синтеза органических соединений – Новосибирск : Изд-во Новосиб. ун-та, 2000. 282 с. - ISBN 5-7615-0204-6.
154. Khrantsov, V.V., Volodarsky, L.B., Use of imidazoline nitroxides in studies of chemical reactions: ESR measurements of the concentration and reactivity of protons, thiols and nitric oxide. In: *Biological Magnetic Resonance*, / Ed. Berliner, L. J. Plenum Press: New York, 1998, V. 14 - P. 109-178.
155. Резников, В. А. Химия стабильных нитроксильных радикалов – производных 3-имидазолина, имидазолидина и пирролидина. / Диссертация на соискание уч. степени д.х.н., Новосибирск. - 1991. - С. 238.
156. Храпцов, В.В., Вайнер, Л.М. Реакции переноса протона в свободных радикалах. Спиновые рН-зонды // *Успехи химии.* - 1988. - Т. LVII. - Вып. 9. - С. 1440-1466.
157. Kirilyuk, I.A., Shevelev, T.G., Morozov, D.A., Khromovskih, E.L., Skuridin, N.G., Khrantsov, V.V., Grigor'ev, I.A. Grignard reagent addition to 5-alkylamino-4H-imidazole 3-oxides: synthesis of new pH-sensitive spin probes // *Synthesis.* - 2003. - V. 6. - P. 871–878.
158. Kirilyuk, I.A., Bobko, A.A., Khrantsov, V.V., Grigor'ev, I.A. Nitroxides with two pK values — useful spin probes for pH monitoring within a broad range // *Org. Biomol. Chem.* – 2005. – N 3. – P. 1269–1274.
159. Edeleva, M.V., Zubenko, D.P., Zhurko, I.F., Kirilyuk, I.A., Marque, S.R.A., Gimes, 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.
160. Georges, M.K., Veregin, R.P.N., Kazmaier, P.M., Hamer, G.K. Narrow molecular weight resins by a free-radical polymerization process // *Macromol.* – 1993. - V. 26. - P. 2987–2988.
161. Лазарев, М.А., Кирилюк, И.А., Григорьев, И.А., Гришин, Д.Ф. - Полимеризация стирола в присутствии радикалов ряда дигидроимидазола // *Высокомолекулярные соединения, Серия Б.* – 2007. - V. 49.- P. 1735-1740.
162. Li, J., Zhu, X., Zhu, J., Cheng, Zh. Imidazoline nitroxide-mediated radical polymerization of styrene // *J. Macromol. Sci., Part A: Pure and Applied Chemistry* – 2007.- V. 44. - N. 1. - P. 41–46.

163. Li, I., Howell, B. A., Matyjaszewski, K., Shigemoto, T., Smith, P. B., Priddy, D. B. Kinetics of decomposition of 2,2,6,6-tetramethyl-1-(1-phenylethoxy)piperidine and its implications on nitroxyl-mediated styrene polymerization // *Macromol.* – 1995. – V. 28. – N 19. – P. 6692-6693.
164. Skene, W. G.; Scaiano, J. C.; Yap, G. P. An improved mimetic compound for styrene “living” free radical polymerization. An initiator containing the “penultimate” unit // *Macromol.* – 2000. – V. 33. – N 10. – P. 3536-3542.
165. Burguiere, C., Dourges, M.A., Charleux, B., Vairon, J.P. Synthesis and characterization of omega-unsaturated poly(styrene-*B*-*n*-butyl methacrylate) block copolymers using TEMPO-mediated controlled radical polymerization // *Macromol.* - 1999. - V. 32. – N 12. – P. 3883-3890.
166. Moad, G., Anderson, A.G., Ercole, F., Johnson, H.J., Krstina, J., Moad, C.L., Rizzardo, E., Spurling, T.H., Thang, S.H. Controlled-Growth Free-Radical Polymerization of Methacrylate Esters: Reversible Chain Transfer versus Reversible Termination // *ACS Symp. Ser.* - 1998. - V. 685. - N 21. - P. 332–360.
167. Bertin, D., Gigmes, D., Marque, S.R.A. // *Recent Res. Devel. Organic Chem.* – 2006. - N. 10. P. 63.
168. Брюстер, Р., Грениг, Т. Синтезы органических препаратов. Сб.4 / ИЛ, М. – 1953. – С. 194.
169. Bagryanskaya, E., Bertin, D., Gigmes, 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.
170. Benaglia, M., Chiefari, J., Chong, Y.K., Moad, G., Rizzardo, E., Thang, S.H. Universal (switchable) RAFT agents // *J. Am. Chem. Soc.* - 2009. - V. 131. – N 20. – P. 6914-6915.
171. Еделева, М.В. Влияние реакции протонирования и переноса атома водорода в алкоксиаминах на механизм и кинетику радикальной полимеризации, контролируемой нитроксильными радикалами / Диссертация на соискание уч. степени к.х.н., Новосибирск, 2011, 145 с.
172. 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.
173. Кирилюк, И.А., Морозов, Д.А., Табатчикова, Ю.С., Медведев, В.С., Лебедев, А.В., Романенко, Г.В., Рыбалова, Т.В., Григорьев, И.А. Синтез 4*H*-имидазол-5-карбальдоксим-3-оксидов и 4*H*-имидазол-5-карбонитрил-3-оксидов // *Изв. АН. Сер. хим.* - 2008. - № 7. - P. 1487—1503.

174. Boyer, J.H. Increasing the index of covalent oxygen bonding a nitrogen attached to carbon // Chem. Rev. - 1980. - V. 80. - N 6. - P. 495-561.

175. Morris, S., Sosnovsky, G., Hui, B., Huber, C.O., Rao, N.U.M., Swartz, H.M. Chemical and electrochemical reduction rates of cyclic nitroxides (nitroxyls) // J. Pharm. Sci. - 1991. - V. 80. - N 2. - P. 149-152.

176. Keana, J.F.W., Pou, S., Rosen, G.M. Nitroxides as potential contrast enhancing agents for MRI application: influence of structure on the rate of reduction by rat hepatocytes, whole liver homogenate, subcellular fractions, and ascorbate // Magn. Res. Med. - 1987. - V. 5. - N 6. - P. 525-536.

177. Jagtap, A.P., Krstic, I., Kunjir, N.C., Hänsel, R., Prisner, T.F., Sigurdsson, S.T. Sterically shielded spin labels for in-cell EPR spectroscopy: Analysis of stability in reducing environment // Free Rad. Res. - 2015. - V. 49. - N 1. - P. 78-85.

178. Charles, L., Perrin, J.D., Thoburn, S.E. Origin of "hetero effect" on nitrogen inversion. Comparison of hydroxylamines and aminoxide anions // J. Org. Chem. 1991. - V. 56. - N 25. - P. 7034-7038.

179. Brown, R.F.C., Clark, V.M., Sutherland, I.O., Todd, A. Experiments towards the synthesis of corrins. Part V. Base-catalysed aldol-type reactions of  $\Delta^1$ -Pyrroline 1-oxides // J. Chem. Soc. - 1959. - P. 2109-2116.

180. Bapat, J.B., Black, D.S.C., Brown, R.F.C., Ichlov, C. Cope rearrangement and internal cycloaddition of 5-Allyl-3, 3, 5-trimethyl-1-pyrroline 1-Oxide // Aust. J. Chem. - 1972. - V. 25. - N 11. - P. 2445-2450.

181. Резников, В.А., Володарский, Л.Б. Рециклизация енаминокетонов производных имидазолидина в 1-пирролин-4-он-1-оксиды // Хим. Гетероцикл. Соедин. - 1990. - № 7. - С. 921-926.

182. Резников, В.А., Володарский, Л.Б. Реакция 2-замещенных 5, 5-диметил-4-оксо-1-пирролин-1-оксидов с нуклеофильными реагентами и синтез нитроксильных радикалов - производных пирролидина // Изв. Акад. Наук СССР, Сер. Хим. - 1990. - Т. 39. - № 2. - С. 390-395.

183. Григорьев, И.А., Кирилюк, И.А., Володарский, Л.Б. Спектры ЯМР циклических нитронов. 4. Синтез и спектры ЯМР  $^{13}\text{C}$  N-оксидов и N,N-диоксидов 4H-имидазола // Хим. Гетероцикл. Соедин. - 1988. - № 12. - С. 1640-1648.

184. Резников, В.А., Володарский, Л.Б., Рыбалова, Т.В., Гатилов, Ю.В. Стабильные винилнитроксильные радикалы - производные пирролина // Изв. Акад. Наук СССР Сер. Хим. - 2000. - № 1. - С. 103-111.

185. Резников, В.А., Вишнинецкая, Л.А., Володарский, Л.Б. Взаимодействие 2-замещенных 5,5-диметил-4-оксо-1-пирролин-1-оксидов с электрофильными реагентами // Изв. Акад. Наук СССР Сер. Хим. - 1990. - № 2. - С. 395-400.
186. Резников, В.А., Мартин, В.В., Володарский, Л.Б. Окислительная димеризация гетероциклических нитронов – производных пирролина и имидазолина // Изв. АН СССР, сер. хим. - 1990. - N 6. - С. 1398-1404.
187. Berti, C., Colonna, M., Greci, L., Marchetti, L. Stable nitroxide radicals from phenylisatogen and arylimino-derivatives with organo-metallic compounds // Tetrahedron - 1975. - V. 31. - N 15. - P. 1745-1753.
188. Диканов, С.А., Григорьев, И.А., Володарский, Л.Б., Цветков, Ю.Д. Окислительные свойства нитроксильных радикалов в реакциях между ними и стерическими затрудненными гидросиламинами // Журнал физической химии. - 1982. - Т. 56. - N 11. - С. 2762-2767.
189. Беллами, Л. Новые данные по ИК-спектрам сложных молекул / пер. с англ. Э.Г. Тетериной. Под ред. Ю. А. Пентина. - М: Мир, 1971. - 318 с.
190. Murphy, M.P., Smith, R.A.J. Targeting antioxidants to mitochondria by conjugation to lipophilic cations // Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. - 2007. - V 47. - P 629–656.
191. Hoye, A.T., Davoren, J., Wipf, P. Targeting mitochondria // Acc. Chem. Res. - 2008. - V. 41. - N 1. - P. 87-97.
192. Kagan, V.E., Jiang, J., Bayir, H., Stoyanovsky, D.A. Targeting nitroxides to mitochondria: location, location, location, and ...concentration Highlight Commentary on “Mitochondria superoxide dismutase mimetic inhibits peroxide-induced oxidative damage and apoptosis: Role of mitochondrial superoxide” // Free Rad. Biol. Med. - 2007. - V. 43. - P. 348–350.
193. Dhanasekaran, A., Kotamraju, S., Karunakaran, Ch., Kalivendi, Sh.V., Thomas, S., Joseph, J., Kalyanaraman, B. Mitochondria superoxide dismutase mimetic inhibits peroxide-induced oxidative damage and apoptosis: Role of mitochondrial superoxide // Free Rad. Biol. Med. - 2005. - V. 39. - N 5. - P 567–583.
194. 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.
195. Engel, P.S., Wu, A. photolysis of a beta.-azo perester, a bifunctional initiator. The fragmentation rate of a beta.-peroxy ester radical determined by the cyclopropylcarbinyl clock method // J. Org. Chem. - 1994. - V. 59. - N 14. - P. 3969-3974.

196. Billera, C.F., Dunn, T.B., Barry, D.A., Engel, P.S. Thermolysis of acylazo O-trimethylsilyl cyanohydrins: azoalkanes yielding captodatively substituted radicals // *J. Org. Chem.* – 1998. – V. 63. – N 26. – P. 9763-9768.
197. Griffiths, P.G., Moad, G., Rizzardo, E., Solomon, D.H. Synthesis of the radical scavenger 1,1,3,3-tetramethylisindolin-2-yloxy // *Aust. J. Chem.* - 1983. - V. 36. - N 2. - P. 397-401.
198. Bottle, S.E., Micallef, A.S. Synthesis and EPR spin trapping properties of a new isoindolebased nitron: 1,1,3-trimethylisindole N-oxide (TMINO) // *Org. Biomol. Chem.* - 2003. - V. 1. - N 14. - P. 2581–2584.
199. Бюлер, К., Пирсон, Д. Органические синтезы: в 2 т. / Пер. с англ. М.П. Тетерина. - М.: МИР, 1973. – Т.2. - с.26. - ISBN: 200000046143.
200. Вейганд, К. Методы эксперимента в органической химии: в 3 т. - М.: ИЛ, 1950. – Т. 2 : Методы синтеза / Пер. с нем. Д.П. Витковский и др., под ред. В.Н. Белова – с. 292.
201. Иоффе, С.Т., Несмеянов, А.Н. Методы элементоорганической химии. Магний, бериллий, кальций, стронций, барий / Под общ. ред. А.Н. Несмеянова, К.А. Кочешкова. – М.: Изд-во АН СССР, 1963. - с.20.
202. Володарский, Л.Б., Лысак, А.Н., Коптюг, В.А. Химия  $\alpha$ -гидроксиламинооксимов. X. конденсация анти- $\alpha$ -гидроксиламинооксимов с кетонами и получение N-окисей 2-изоимидазола // *Хим. Гетероцикл. Соедин.* - 1968. - № 2. - С. 334-338.
203. Roshchupkina, G.I., Bobko, A.A., Bratasz, A., Reznikov, V.A., Kuppusamy, P., Khrantsov, V.V. In vivo EPR measurement of glutathione in tumor-bearing mice using improved disulfide biradical probe // *Free Rad. Biol. Med.* - 2008. - V. 45. - P. 312–320.
204. Hankovszky, H.O., Hideg, K., Lex, L., Tigyi, J. Nitroxyls; IV1. Synthesis of spin-labelled N-(4-piperidinyloxycarbonyl)-imidazole and 4-piperidinyloxycarbonyl azides and their reaction with amino acid derivatives // *Synthesis* - 1979. - V. 7. - P. 530-531.

## Приложение 1

**Таблица 1 2*H*-Имидазол-1-оксиды 220, 222, 224 и 3-имидазолины 221, 223: выходы, данные ИК и УФ спектров, температуры плавления и данные элементного анализа**

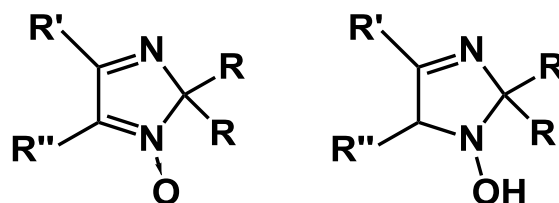
НР	Выход, %	ИК, см <sup>-1</sup>	УФ, нм (lg ε)	Т <sub>пл</sub> , °С	Элементный анализ, %		
					Найдено	Рассчитано	Брутто-формула
<b>220a</b>	17	3078 (H-C=N), 2975, 2937, 2882 (CH <sub>3</sub> , CH <sub>2</sub> ), 1596, 1512 (C=N)	283 (3.92)	-	C, 61.67; H, 9.17; N, 17.67	C, 62,31; H, 9,15; N, 18,17	C <sub>8</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O
<b>220b</b>	19	3072 (N=C-H), 2940, 2862 (CH <sub>3</sub> , CH <sub>2</sub> ), 1591, 1503 (C=N)	282 (3.78)	112-114	C, 64.80; H, 8.66; N, 17.00	C, 65.0; H, 8.51; N, 16.90	C <sub>9</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O
<b>220c</b> [144]	55	3077 (N=C-H), 2974, 2935, 2881 (CH <sub>3</sub> , CH <sub>2</sub> ), 1605, 1590, 1563, 1514 (C=N, C=C)	233 (4.27), 277 (4.20)	45-47	C, 72.05; H, 7.30; N, 13.03	C, 72,19; H, 7,46; N, 12,95	C <sub>13</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O
<b>220d</b> [105]	90	3080 (N=C-H), 1570, 1510 (C=N, C=C)	280(4,16), 239 (4,23)	105-109	C, 74.0; H, 7.4; N, 12.1	C, 73.66; H, 7.06; N, 12.27	C <sub>14</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O
<b>220e</b> [141]	47	3067(N=C-H), 2935, 2859 (CH <sub>3</sub> , CH <sub>2</sub> ), 1602, 1587, 1558, 1508 (C=N, C=C)	243 (4.19), 278 (4.19)	140-142	C, 63.87; H, 5.56; Cl 13.50; N, 10.80	C, 64.00; H, 5.75; Cl, 13.49; N, 10.66	C <sub>14</sub> H <sub>15</sub> ClN <sub>2</sub> O
<b>220f</b> [105]	95	3090 (N=C-H), 1580, 1520 (C=N, C=C)	280 (4,24), 237 (4,30)	108-109	C, 70.1; H, 6. 3; N, 14.9	C, 70.19; H, 6.43; N, 14.88	C <sub>11</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O
<b>221a</b>	22	3154 (OH), 2982, 2964, 2944, 2922, 2879, 2854 (CH <sub>3</sub> , CH <sub>2</sub> ), 1652 (C=N)					

<b>222a</b>	90						
<b>222b</b>	40	2968, 2940, 2857 (CH <sub>3</sub> , CH <sub>2</sub> ), 1601, 1518 (C=N)	285 (3.85)				
<b>223a</b>	57	3175 (OH), 2987, 2962, 2928, 2852 (CH <sub>3</sub> , CH <sub>2</sub> ), 1621 (C=N)	241 (4.14)	184-186.5	C, 74.11; H, 8.58; N, 10.70	C, 74,38; H, 8,58; N, 10,84	C <sub>16</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O
<b>223b</b>	45	3167 (OH), 3032 (=C-H), 2979, 2962, 2922, 2879, 2838 (CH <sub>3</sub> , CH <sub>2</sub> ), 1631 (C=N)	237 (4.17)	137-140	C, 73.42; H, 9.21; N, 11.44	C, 73,13; H, 9,00; N, 11,37	C <sub>15</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O
<b>223c</b>	15	3185 (OH), 3032 (=C-H), 2933, 2849 (CH <sub>3</sub> , CH <sub>2</sub> ), 1619 (C=N)	241 (4.11)	137-141	C, 75.41; H, 7.98; N, 10.38.	C, 75,52; H, 8,20; N, 10,36	C <sub>17</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O
<b>223d</b>	86	3276 (OH), 3061, 3028 (=C-H), 2961,2928, 2851 (CH <sub>3</sub> , CH <sub>2</sub> ), 1620 (C=N)	245 (4.13)	208-211	C, 78.31; H, 7.23; N, 8.32	C, 78.40; H, 7.24; N, 9.14	C <sub>20</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O
<b>223e</b>	65	3277 (OH), 3070, 3029 (=C-H), 2999, 2974, 2939 (CH <sub>3</sub> ), 1612 (C=N)	244 (4.10)	186-189	C, 76.57; H, 7.05; N, 10.58	C, 76.66; H, 6.81; N, 10.52	C <sub>17</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O
<b>223f</b>	45	3241 (OH), 3080 (=C-H), 2986, 2955, 2879, 2824 (CH <sub>3</sub> , CH <sub>2</sub> ), 1626 (C=N)	229 (4.47)	137-138	C, 74.79; H, 9.49; N, 10.41	C, 74.41; H, 9.55; N, 10.21	C <sub>17</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> O
<b>224a</b>	53	3062 (=C-H, Ph), 2937, 2858 (CH <sub>3</sub> , CH <sub>2</sub> ), 1564, 1515 (C=N, C=C)	229 (3.90), 269 (3.73)		C, 74,68; H, 8,31; N, 10,34	C, 74,97; H, 7,86; N, 10,93	C <sub>16</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O
<b>224b</b>	89	3062 (=C-H, Ph), 2974, 2936, 2880 (CH <sub>3</sub> , CH <sub>2</sub> ), 1515, 1566 (C=N, C=C)	231 (4.01), 273 (3.89)		C, 73.32; H, 8.01; N, 11.14	C, 73,74; H, 8,25; N, 11,47	C <sub>15</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O
<b>224c</b>	80	3078, 3061 (=C-H, Ph), 2950, 2929, 2893, 2848 (CH <sub>3</sub> , CH <sub>2</sub> ), 1604, 1587,	231 (4.06), 277 (3.96)	54-56	C, 76.19; H, 8.11; N, 10.54	C, 76,09; H, 7,51; N, 10,44	C <sub>17</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O



		1566, 1516 (C=N, C=C)					
<b>224d</b>	84	3068, 3035 (=C-H, Ph), 2948, 2852 (CH <sub>2</sub> ), 1603, 1585, 1558, 1519 (C=N, C=C)	251 (4.24), 313 (3.84)	149-151	C, 78.99; H, 6.65; N, 9.15	C, 78.92; H, 6.62; N, 9.20	C <sub>20</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O
<b>224e</b>	59	3054 (=C-H, Ph), 2986, 2934 (CH <sub>3</sub> ), 1606, 1586, 1563, 1519 (C=N, C=C)	252 (4.23), 314 (3.84)	114-116	C, 77.37; H, 6.09; N, 10.61	C, 77.25; H, 6.10; N, 10.60	C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O
<b>224f</b>	97	3029 (=C-H, Ph), 2977, 2959, 2941, 2911, 2879 (CH <sub>3</sub> , CH <sub>2</sub> ), 1568, 1506 (C=N, C=C)	300 (3.85)	95-97	C, 74.96; H, 8.85; N, 10.35	C, 74.96; H, 8.88; N, 10.28	C <sub>17</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O
<b>224g</b>	93	3056 (=C-H, Ph), 2934, 2857 (CH <sub>3</sub> , CH <sub>2</sub> ), 1592, 1565, 1514 (C=N, C=C)	229 (4.03), 273 (3.96)	75-77	C, 74.21; H, 7.48; N, 11.67	C, 74.35; H, 7.49; N, 11.56	C <sub>15</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O
<b>224h</b> [202]	96	3071 (=C-H, Ph), 2985, 2933, 2863 (CH <sub>3</sub> ), 1593, 1571, 1520 (C=N, C=C)	229 (3.99), 274 (3.92)	87-89	C, 71.3; H, 7.0; N, 13.8	C, 71.26; H, 6.98; N, 13.85	C <sub>12</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O
<b>224i</b>	5.4	3076 (=C-H), 2937, 2859 (CH <sub>2</sub> ), 1600, 1585, 1558, 1514 (C=N, C=C)	297 (4.06)		C, 62.52; H, 6.29; Cl 10.00; N, 7.35	C, 62.89; H, 6.39; Cl, 9.77; N, 7.72	C <sub>19</sub> H <sub>23</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>3</sub>
<b>224j</b>	70	3047, 3030 (=C-H, Ph), 2980, 2937, 2865, 2847 (CH <sub>3</sub> , CH <sub>2</sub> ), 1560, 1505 (C=N, C=C)	297 (3.85)	136-138	C, 76.01; H, 8.54; N, 9.84	C, 76.02; H, 8.51; N, 9.85	C <sub>18</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O

Таблица 2 2*H*-имидазол-1-оксиды 220, 222, 224 и 3-имидазолины 221, 223: данные спектров ЯМР <sup>1</sup>H

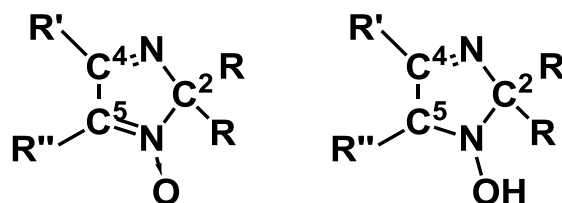


HP	R+R	R'	R''	NOH
220a	0.41 (6H, т, J 7.4, 2CH <sub>3</sub> , 2 × Et), 1.66, 1.84 (оба 2H, AB <sub>K</sub> J <sub>AB</sub> 20 Гц, J <sub>K</sub> 7.4 Гц, 2 × CH <sub>2</sub> , 2 Et)	2.10 (3H, с, CH <sub>3</sub> -C <sup>4</sup> )	7.04 (1H, с, H-C=)	-
220b	1.18 (2H, м, CH <sub>2</sub> , (CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> ), 1.75 (8H, м, CH <sub>2</sub> , (CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> )	2.18 (3H, с, CH <sub>3</sub> , Me)	7.22 (1H, с, H-C=)	-
220c [144]	0.59 (6H, т, J 7.2 Гц, 2CH <sub>3</sub> , 2 × Et), 1.92, 2.08 (оба 2H, AB <sub>K</sub> J <sub>AB</sub> 14 Гц, J <sub>K</sub> 7.2 Гц, 2 × CH <sub>2</sub> , 2 Et)	7.40 (3H, м, м-, п-Н, Ph), 7.82 (2H, м, о-Н, Ph)	7.70 (1H, с, H-C=)	-
220d [105]	1,31 (2H, м, CH <sub>2</sub> , (CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> ), 1,92(8H, м, CH <sub>2</sub> , (CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> )	7,54 (3H, м, Ph), 7,97 (2H, м, Ph)	7,81 (1H, с, H-C=)	-
220e [141]	1.40 (3H, м, (CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> ), 1.85 (5H, м, (CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> ), 2.07 (2H, м, (CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> )	7.41, 7.79 (оба 2H, AA'BB', J 8.5 Гц, Ar)	7.67 (1H, с, H-C=)	-
220f	1,04 (6H, с, Me)	7,60 (3H, м, Ph), 7,94 (2H, м, Ph)	7,80 (1H, с, H-C=)	-
221a	0.81, 0.85 (оба 3H, т, J 6.6 Гц, 2 × CH <sub>3</sub> , 2 Et-C <sup>2</sup> ), 1.60 (6H, м, 3 × CH <sub>2</sub> , Et-C <sup>5</sup> , 2 Et-C <sup>2</sup> )	1.88 (3H, с, CH <sub>3</sub> , Me-C <sup>4</sup> )	0.74 (3H, т, J 6.4 Гц, CH <sub>3</sub> , Et-C <sup>5</sup> ), 3.76 (1H, т, J 4.0 Гц, H-C <sup>5</sup> )	6.55 (1H, уш. с, OH)
222a	0.39 (оба 3H, т, J 7.2 Гц, CH <sub>3</sub> , Et-C <sup>2</sup> ), 1.76, 1.91 (оба 2H, AB <sub>K</sub> , J <sub>AB</sub> 14.4 Гц, J <sub>K</sub> 7.2 Гц, CH <sub>2</sub> , Et-C <sup>2</sup> )	2.20 (3H, с, CH <sub>3</sub> , Me-C <sup>4</sup> )	1.02 (3H, т, J 7.6 Гц, CH <sub>3</sub> , Et-C <sup>5</sup> ), 2.43 (2H, к, J <sub>K</sub> 7.6 Гц, CH <sub>2</sub> , Et-C <sup>5</sup> )	-
222b	1.33 (3H, м, CH <sub>2</sub> , (CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> ), 1.53 (5H, м, CH <sub>2</sub> , (CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> ), 1.70 (2H, м, CH <sub>2</sub> ,	2.14 (3H, с, CH <sub>3</sub> -C <sup>3</sup> )	1.10 (3H, т, J 7.4 Гц, CH <sub>3</sub> , Et-C <sup>2</sup> ),	

	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub>		2.45 (2H, к, J 7.4 Гц, CH <sub>2</sub> , Et-C <sup>2</sup> )	
<b>223a</b>	1.23 (4H, м, CH <sub>2</sub> , (CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> , Et), 1.42 (7H, м, (CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> , Et), 1.88 (1H, м, (CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> )	7.12 (3H, м, п-, м-Н, Ph), 7.35 (2H, м, о-Н, Ph)	0.71 (3H, т, J 7.2 Гц, CH <sub>3</sub> , Et), 4.16 (1H, дд, J <sub>1</sub> 10 Гц, J <sub>2</sub> 4 Гц, Н-С <sub>2</sub> )	-
<b>223b</b>	0.87, 0.88 (оба 3H, т, J <sub>1,2</sub> 7.4 Гц, 2 × CH <sub>3</sub> , 2 Et-C <sub>2</sub> ), 1.85 (6H, м, 3 × CH <sub>2</sub> , Et-C <sub>5</sub> , 2 Et-C <sub>2</sub> )	7.34 (3H, м, п-, м-Н, Ph), 7.54 (2H, м, о-Н, Ph)	0.74 (3H, т, J 7.4 Гц, CH <sub>3</sub> , Et-C <sub>5</sub> ), 4.47 (1H, дд, J <sub>1</sub> 3.6 Гц, J <sub>2</sub> 6 Гц, Н-С <sub>5</sub> )	6.79 (1H, уш. с, ОН)
<b>223c</b>	1.49 (1H, м, CH <sub>2</sub> , (CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> ), 1.69 (5H, м, CH <sub>2</sub> , (CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> ), 1.84 (3H, м, CH <sub>2</sub> , (CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> ), 2.09 (1H, м, CH <sub>2</sub> , (CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> )	7.41 (3H, м, п-, м-Н, Ph), 7.73 (2H, м, о-Н, Ph)	2.35, 2.59 (оба 1H, м, CH <sub>2</sub> , All), 4.64 (1H дд J <sub>1</sub> 4.0 Гц, J <sub>2</sub> 8.8 Гц, Н-С <sub>2</sub> ), 5.02, 5.06 (оба 1H, м, =CH <sub>2</sub> , All), 5.93 (1H, м, =CH-, All)	6.21 (1H, уш. с, ОН)
<b>223d</b>	1.34, 1.57, 1.74, 2.00 (всего 10H, м, CH <sub>2</sub> , (CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> )		5.39 (1H, с, Н-С <sup>2</sup> )	7.95 (1H, с, ОН)
		7.18-7.54 (всего 10H, м, о-, п-, м-Н, 2Ph)		
<b>223e</b>	1.32, 1.34 (оба 3H, с, 2CH <sub>3</sub> , при С <sup>2</sup> )	7.43 (2H, м, о-Н, Ph при С <sup>4</sup> )	5.24 (1H, с, Н-С <sup>5</sup> )	3.59 (1H, уш. с, ОН)
		7.20 (всего 8H, м, Н Ph при С <sup>5</sup> , м-,п-Н Ph при С <sup>4</sup> )		
<b>223f</b>	0.89, 1.02 (оба 3H, т, J 7.3 Гц, CH <sub>3</sub> , Et), 1.70, 1.77 (2H, АВ <sub>к</sub> , J <sub>АВ</sub> 14.4 Гц, J <sub>к</sub> 7.3 Гц, CH <sub>2</sub> , Et), 1.84, 2.11 (2H, АВ <sub>к</sub> , J <sub>АВ</sub> 14.0 Гц, J <sub>к</sub> 7.3 Гц, CH <sub>2</sub> , Et)	7.34 (3H, м, <i>n</i> -, м-Н, Ph), 7.43 (2H, м, о-Н, Ph)	0.83 (9H,с, CH <sub>3</sub> , t-Bu), 4.29 (1H, с, Н-С <sup>5</sup> )	4.98 (1H, с, ОН)
<b>224a</b>	1.83 (8H, м, CH <sub>2</sub> , (CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> ), 2.17 (2H, м, CH <sub>2</sub> , (CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> ),	7.44 (3H, м, п-, м-Н, Ph), 7.67 (2H, м, о-Н, Ph)	1.07 (3H, т, J 7.6 Гц, CH <sub>3</sub> , Et), 2.69 (2H, к, J 7.6 Гц, CH <sub>2</sub> , Et)	-
<b>224b</b>	0.64 (6H, т, J 7.2 Гц, 2 × CH <sub>3</sub> , 2Et-C <sup>2</sup> ), 2.05, 2.19 (оба 2H, АВ <sub>к</sub> , J <sub>АВ</sub> 14 Гц, J <sub>к</sub> 7.2 Гц, 2 × CH <sub>2</sub> , 2Et-C <sup>2</sup> )	7.58 (3H, м, п-, м-Н, Ph), 7.80 (2H, м, о-Н, Ph)	1.23 (3H, т, J 7.6 Гц, CH <sub>3</sub> , Et-C <sup>5</sup> ), 2.80 (2H, к, J 7.6 Гц, CH <sub>2</sub> , Et-C <sup>5</sup> )	-
<b>224c</b>	1.39 (3H, м, CH <sub>2</sub> , (CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> ), 1.87 (5H, м, CH <sub>2</sub> , (CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> ), 2.15 (2H, м,	7.44 (3H м, Ph), 7.74 (2H	3.44 (2H, м CH <sub>2</sub> , All), 5.00, 5.10	-

	CH <sub>2</sub> , (CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> )	м, Ph)	(оба 1H, м, =CH <sub>2</sub> , All), 5.84 (1H, м, =CH-, All)	
<b>224d</b>	1.54 (3H, м, CH <sub>2</sub> , (CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> ), 1.92 (5H, м, CH <sub>2</sub> , (CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> ), 2.25 (2H, м, CH <sub>2</sub> , (CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> )	7.36 (всего 6H, м, п-, м-Н, 2Ph), 7.53 (всего 4H, м, о-Н, 2Ph)		-
<b>224e</b>	1.32, 1.34 (оба 3H, с, 2CH <sub>3</sub> )	7.43 (2H, м, о-Н, Ph при C <sup>4</sup> )	5.24 (1H, с, H-C <sup>5</sup> )	3.59 (1H, уш. с, OH)
		7.20 (всего 8H, м, H Ph при C <sup>5</sup> , м-,п-Н Ph при C <sup>4</sup> )		
<b>224f</b>	0.59 (6H, т, J 7.3 Гц, CH <sub>3</sub> , Et), 2.01, 2.09 (оба 2H, AB <sub>к</sub> , J <sub>AB</sub> 13.7 Гц, J <sub>к</sub> 7.3 Гц, CH <sub>2</sub> , Et)	7.33 (2H, м, о-Н, Ph), 7.40 (3H, м, п-, м-Н, Ph)	1.18 (9H, с, CH <sub>3</sub> , <i>t</i> -Bu),	-
<b>224g</b>	.35 (3H, м, CH <sub>2</sub> , (CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> ), 1.83 (5H, м, CH <sub>2</sub> , (CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> ), 2.13 (2H, м, CH <sub>2</sub> , (CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> )	7.43 (3H, м, п-, м-Н, Ph), 7.71 (2H, м, о-Н, Ph)	2.28 (3H, с, CH <sub>3</sub> , Me)	-
<b>224h</b> [202]	1.52 (6H, с, CH <sub>3</sub> )	7.43 (3H) и 7.70 (2H) (оба м, C-Н, Ph)	2.25 (3H, с, CH <sub>3</sub> )	-
<b>224i</b>	1.34 (3H, м, CH <sub>2</sub> , (CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> ), 1.85 (5H, м, CH <sub>2</sub> , (CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> ), 2.11 (2H, м, CH <sub>2</sub> , (CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> )	7.42, 7.70 (оба 2H, AA'BB', J 8.5 Гц, Ar)	1.93 (2H, дт, J <sub>д</sub> 4 Гц, J <sub>т</sub> 8 Гц, CH <sub>2</sub> , CH-CH <sub>2</sub> ), 2.82 (2H, т, J 8 Гц, CH <sub>2</sub> -C=N), 3.72 (4H, м, OCH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> O), 4.79 (1H, т, J 4 Гц, CH)	-
<b>224j</b>	1.38 (3H, м, CH <sub>2</sub> , (CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> ), 1.87 (5H, м, CH <sub>2</sub> , (CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> ), 2.13 (2H, м, CH <sub>2</sub> , (CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> )	7.35 (2H, м, о-Н, Ph), 7.41 (3H, м, м-, п-Н, Ph)	1.17 (9H, с, 3 × CH <sub>3</sub> , <i>t</i> -Bu)	-

Таблица 3 2*H*-имидазол-1-оксиды 220, 224 и 3-имидазолины 221, 223: данные спектров ЯМР <sup>13</sup>C



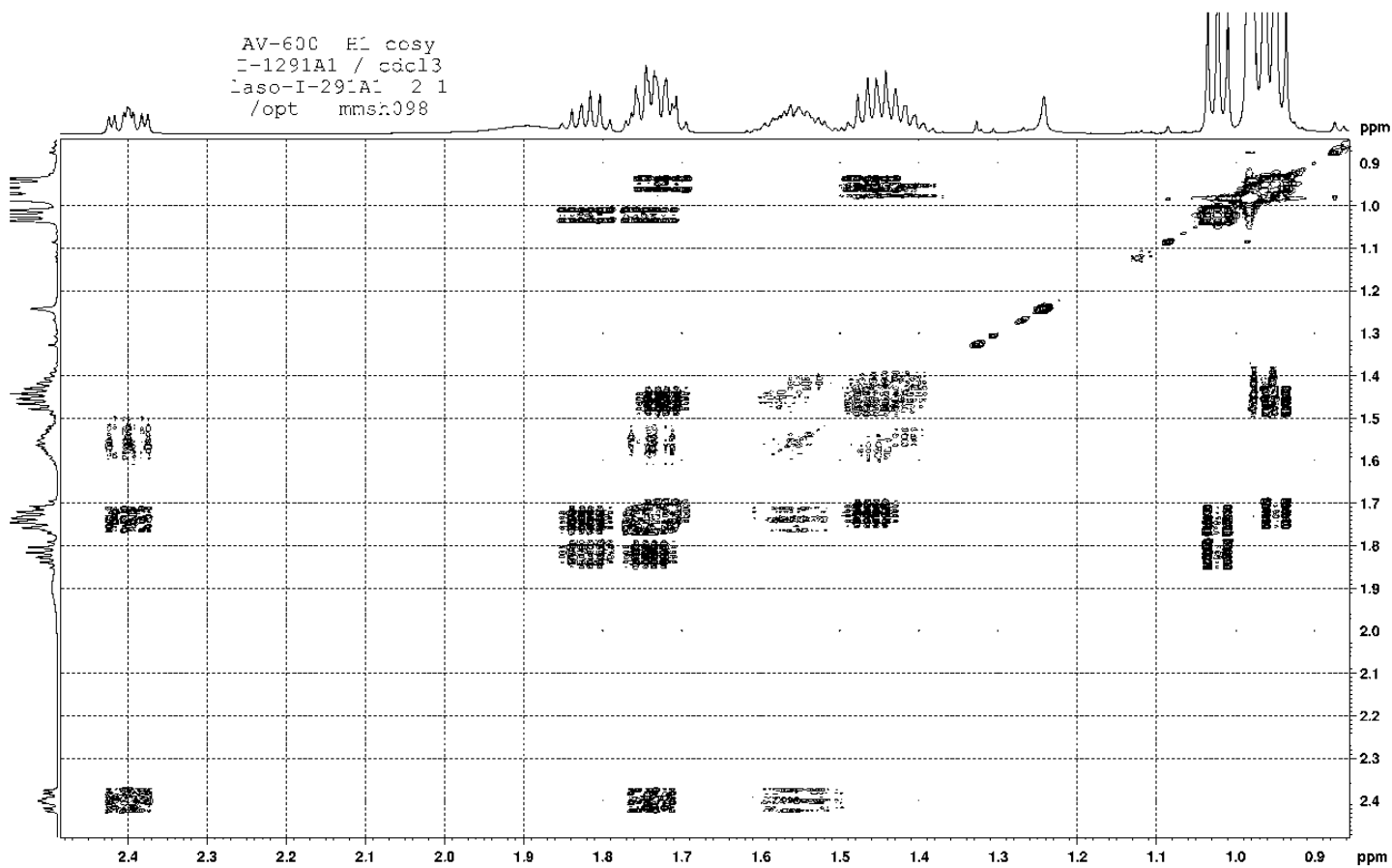
НР	R+R	R'	R''	C <sup>2</sup>	C <sup>4</sup>	C <sup>5</sup>
<b>220a</b>	5.97 (CH <sub>3</sub> , 2 Et), 28.97 (CH <sub>2</sub> , 2 Et)	16.97 (H <sub>3</sub> C-C <sup>4</sup> )		106.32	166.45	128.75
<b>220b</b>						
<b>220c</b> [144]	6.55 (CH <sub>3</sub> , 2 Et), 29.93 (CH <sub>2</sub> , 2 Et)	127.02 (о-С, Ph), 128.76 (м-С, Ph), 131.09 (и-С, Ph), 131.39 (п-С, Ph)		107.31	165.94	126.49
<b>220e</b> [141]	23,19, 23.05, 34,88 ((CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> )	128.26 (о-С, Ar), 129.01 (м-С, Ar), 129.78 (и-С, Ar), 137.52 (С-Cl)		104.71	163.36	124.75
<b>221a</b>	8.22, 9.21, 9.56 (CH <sub>3</sub> , Et при C <sup>2</sup> и C <sup>5</sup> ), 23.41, 26.61, 31.02 (CH <sub>2</sub> , Et при C <sup>2</sup> и C <sub>5</sub> )	17.19 (CH <sub>3</sub> , Me-C <sup>4</sup> )	23.41, 26.61, 31.02 (CH <sub>2</sub> , Et при C <sup>2</sup> и C <sub>5</sub> )	93.97	171.48	74.76
<b>223a</b>	22.67, 22.79, 25.03, 25.19, 31.11, 37.47 (CH <sub>2</sub> , Et, (CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> )	127.36 (о-С, Ph), 127.95 (м-С, Ph), 129.99 (п-С, Ph), 132.66 (и-С, Ph)	10.35 (CH <sub>3</sub> , Et)	95.32	171.05	78.40
<b>223b</b>	8.61, 8.89 (CH <sub>3</sub> , Et-C <sub>2</sub> ), 24.43, 27.25 (CH <sub>2</sub> , Et-C <sub>2</sub> )	127.03 (о-С, Ph), 128.15 (м-С, Ph), 130.06 (п-С, Ph), 133.31 (и-С, Ph)	7.84 (CH <sub>3</sub> , Et-C <sub>5</sub> ), 31.75 (CH <sub>2</sub> , Et-C <sub>5</sub> )	95.21	171.43	74.90
<b>223c</b>	23.38, 23.68, 25.66, 31.97, 36.88, 38.16 (CH <sub>2</sub> , (CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> , All)	127.95 (о-С, Ph), 128.33 (м-С, Ph), 130.25 (п-С, Ph), 133.06 (и-С, Ph)	116.77 (=CH <sub>2</sub> , All), 135.23 (=CH-, All)	96.38	168.58	76.62

<b>223d</b>	20.31, 21.95, 25.43, 30.92, 37.16 (CH <sub>2</sub> , (CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> )	128.21 (о-С, Ph при С <sup>3</sup> ), 128.93 (м-С, Ph при С <sup>3</sup> ), 130.25 (п-С, Ph при С <sup>3</sup> ), 133.13 (и-С, Ph при С <sup>3</sup> )	127.34 (п-С, Ph при С <sup>2</sup> ), 127.78 (м-С, Ph при С <sup>2</sup> ), 128.18 (о-С, Ph при С <sup>2</sup> ), 139.98 (и-С, Ph при С <sup>2</sup> )	93.11	167.37	77.74
<b>223e</b>	19.67, 27.02 (2CH <sub>3</sub> , при С <sup>2</sup> )	128.09 (о-С, Ph при С <sup>4</sup> ), 128.74 (м-С, Ph при С <sup>4</sup> ), 130.12 (п-С, Ph при С <sup>4</sup> ), 131.80 (и-С, Ph при С <sup>4</sup> )	127.47 (п-С, Ph при С <sup>5</sup> ), 127.56 (м-С, Ph при С <sup>5</sup> ), 127.72 (о-С, Ph при С <sup>5</sup> ), 138.39 (и-С, Ph при С <sup>5</sup> )	90.74	167.90	77.29
<b>223f</b>	8.55, 8.79 (CH <sub>3</sub> , Et-С <sup>2</sup> ), 27.59, 33.34 (CH <sub>2</sub> , Et-С <sup>2</sup> ),	127.59 (о-С, Ph), 127.88 (м-С, Ph), 129.04 (н-С, Ph), 137.31 (и-С, Ph)	27.72 (CH <sub>3</sub> , <i>t</i> -Bu), 35.50 (C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> , <i>t</i> -Bu)	96.33	171.76	84.81
<b>224a</b>	17.37, 23.04, 34.81 (CH <sub>2</sub> , (CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> )	127.49 (о-С, Ph), 128.67 (м-С, Ph), 130.56 (п-С, Ph), 132.72 (и-С, Ph)	9.59 (CH <sub>3</sub> , Et), 24.62 (CH <sub>2</sub> , Et)	101.46	166.45	140.80
<b>224b</b>	6.96 (CH <sub>3</sub> , Et-С <sup>2</sup> ), 30.36 (CH <sub>2</sub> , Et-С <sup>2</sup> )	128.22 (о-С, Ph), 129.558 (м-С, Ph), 131.71 (п-С, Ph), 132.89 (и-С, Ph)	10.35 (CH <sub>3</sub> , Et-С <sup>5</sup> ), 18.02 (CH <sub>2</sub> , Et-С <sup>5</sup> )	104.56	168.84	144.38
<b>224c</b>	23.01, 24.58, 27.81, 34.92 (CH <sub>2</sub> , (CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> , All),	127.62 (о-С, Ph), 128.57 (м-С, Ph), 130.01 (п-С, Ph), 132.45 (и-С, Ph)	117.44 (=CH <sub>2</sub> , All), 130.58 (=CH-, All),	101.78	166.52	136.93
<b>224d</b>	23.11 (CH <sub>2</sub> , (CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> ), 24.65 (CH <sub>2</sub> , (CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> ), 35.23 (CH <sub>2</sub> , (CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> )	128.10 (о-С, Ph при С <sup>3</sup> ), 129.01 (м-С, Ph при С <sup>3</sup> ), 130.43 (п-С, Ph при С <sup>3</sup> ), 132.89 (и-С, Ph при С <sup>3</sup> )	126.33 (и-С, Ph при С <sup>2</sup> ), 128.35 (о-С, Ph при С <sup>2</sup> ), 128.44 (м-С, Ph при С <sup>2</sup> ), 129.68 (п-С, Ph при С <sup>2</sup> )	102.79	166.07	135.44
<b>224e</b>	19.67, 27.02 (2CH <sub>3</sub> , при С <sup>2</sup> )	128.09 (о-С, Ph при С <sup>4</sup> ), 128.74 (м-С, Ph при С <sup>4</sup> ), 130.12 (п-С, Ph при С <sup>4</sup> ) 131.80 (и-С, Ph при С <sup>4</sup> )	127.47 (п-С, Ph при С <sup>5</sup> ), 127.72 (о-С, Ph при С <sup>5</sup> ), 127.56 (м-С, Ph при С <sup>5</sup> ), 138.39 (и-С, Ph при С <sup>5</sup> )	90.74	167.90	77.29
<b>224f</b>	6.18 (CH <sub>3</sub> , Et), 29.88 (CH <sub>2</sub> , Et)	127.50 (о-С, Ph), 128.12 (м-С, Ph), 129.14 (н-С, Ph), 136.52 (и-С, Ph)	26.69 (CH <sub>3</sub> , <i>t</i> -Bu), 33.07 (C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> , <i>t</i> -Bu)	103.28	171.31	147.29

<b>224g</b>	22.94, 24.51 и 34.63 (CH <sub>2</sub> , (CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> )	127.54 (o-C, Ph), 128.53 (m-C, Ph), 130.53 (п-C, Ph)	10.46 (Me)	135.71	166.20	101.56
<b>224h</b> [202]	24.06 и 24.15 (2Me)	127.59 (o-C, Ph), 128.70 (m-C, Ph), 130.89 (п-C, Ph), 132.18 (и-C, Ph)	10.68 (Me)	99.03	166.38	135.56
<b>224i</b>	23.01, 24.62, 34.64 (CH <sub>2</sub> , (CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> )	128.86 (o-C, Ar), 129.00 (m-C, Ar), 131.34 (и-C, Ar), 138.68 (Cl-C, Ar)	18.17 ( <u>CH</u> <sub>2</sub> -C=), 28.24 ( <u>CH</u> <sub>2</sub> -CH), 64.71 (OCH <sub>2</sub> ), 102.98 (CH)	101.24	165.50	136.69
<b>224j</b>	23.09, 24.72, 35.42 (CH <sub>2</sub> , (CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> )	127.77 (o-C, Ph), 128.25 (m-C, Ph), 129.17 (п-C, Ph), 136.71 (и-C, Ph)	26.91 (CH <sub>3</sub> , t-Bu), 32.86 ( <u>C</u> (CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> )	101.33	169.00	144.50

## Приложение 2

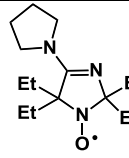
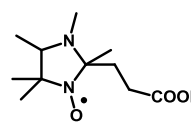
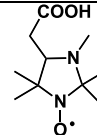
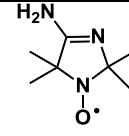
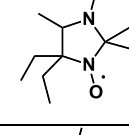
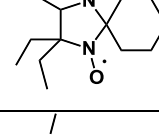
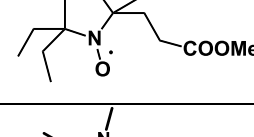
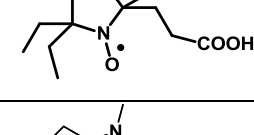
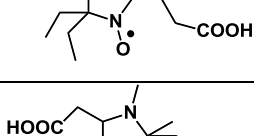
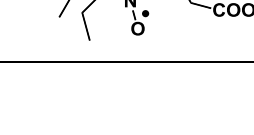
Н-Н корреляционный спектр ( $H^1$  cosy) *5-трет-бутил-5-бутил-4-фенил-2,2-диэтил-2,5-дигидро-имидазола (235)*

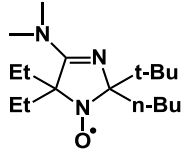




### Приложение 3

**Таблица 1** Величины рК, изменения константы спин-спинового взаимодействия на атоме азота ( $\Delta a_N$ ), бимолекулярные константы скорости восстановления аскорбатом ( $k_{red}$ ) для известных НР 182a, 263-265, а также вновь полученных НР 237a,b, 246, 249, 261, 262 и 285

НР	Структура	рК	$\Delta a_N^*$ , Гс	$k_{red}$ , $M^{-1}s^{-1}$
182a		7.4 [10]	0.9 [10]	$0.74 \pm 0.07$ [10]
263		4 [155] 4.7 [154] 6.1 <sup>a</sup>		$0.56 \pm 0.05^a$
264		4.3 [156]		
265		6.1 [10]	0.8 [10]	$22.5 \pm 1.6$ [10]
237a		4.7 <sup>b</sup>	1.35 <sup>b</sup> 1.37 [93]	$0.08 \pm 0.01$ [150]
237b		4.9 <sup>b</sup>	1.36 <sup>b</sup>	$0.083 \pm 0.005$ [150]
246		3.96 <sup>a</sup>	1.43 <sup>a</sup>	$0.085 \pm 0.006^a$
249		6.3 <sup>a</sup>	1.46 <sup>a</sup>	$0.65 \pm 0.2^a$
261		$< 3^c$		
262		5.7 <sup>c</sup>	1.4 <sup>c</sup>	$\sim 0.5^c$

285		6.49 <sup>c</sup>	1.25 <sup>c</sup>	2.3 <sup>c</sup>
-----	---	-------------------	-------------------	------------------

\*  $\Delta a_N = a_N(R\cdot) - a_N(RH^+\cdot)$ , точность 0.07 Гс

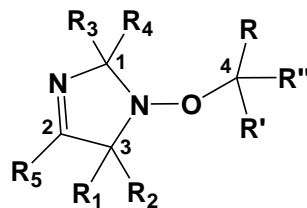
<sup>a</sup> по данным Д.А. Комарова

<sup>b</sup> по данным А.А. Бобко

<sup>c</sup> по данным Ю.И. Глазачева

## Приложение 4

Таблица 1 Спектры  $^1\text{H}$  алкоксиаминов ряда имидазолина (глава 4)

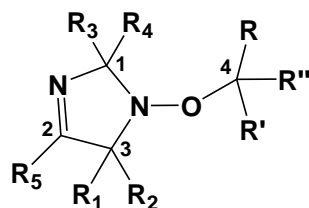


HP	R <sub>5</sub>	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R'	R''	R
229a-B	Ph: 7.36 (3H, м, м-, п-Н), 7.73 (2H, м, о-Н)	Et, Et: 0.75, 0.89 (3H, т, J <sub>T</sub> = 8 Гц, CH <sub>3</sub> ), 1.69 (3H, м, CH <sub>2</sub> ), 2.27 (1H, м, CH <sub>2</sub> )		(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> : 1.69 (6H, м, CH <sub>2</sub> ), 1.88 (3H, м, CH <sub>2</sub> ), , 2.10 (1H, м, CH <sub>2</sub> )			Me, Me: 1.40, 1.41 (оба 3 H, с, O-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CO)	COO-t-Bu: 1.47 (9 H, с, CH <sub>3</sub> )
229a-A	Ph: 7.33 (всего 3H, м, м-, п-Н), 7.68, 7.74 (всего 2H, м, о-Н)	Et, Et: 0.50, 0.83, 0.86, 0.95 (т, J <sub>T</sub> = 7.4 Гц, всего 6H, CH <sub>3</sub> ), 0.65, 1.40, 1.61, 1.87, 2.12, (всего 4H, м, CH <sub>2</sub> )		(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> : 1.35, 1.61, 1.82, 2.04 (всего 10H, м, CH <sub>2</sub> )		Me: 1.48, 1.51 (всего 3H, оба д, J <sub>д</sub> = 6.7 Гц)	H: 4.71, 4.75 (1H, оба к, J <sub>к</sub> = 6.7 Гц)	Ph: 7.33 (всего 5H, м, о-, м-, п-Н),
230b-B	Ph, Ph: 7.14, 7.24, 7.32 (каждый 2H, м), 7.41 (4H, м)		Me: 1.88 (3H, с, CH <sub>3</sub> )	Me, Me: 1.67, 1.69 (оба 3H, с)		Me, Me: 0.96, 1.05 (оба 3 H, с)		COO-t-Bu: 1.44 (9 H, с)
230a-B	Ph, Ph: 7.18, 7.26, 7.33 (каждый 2H, м), 7.46 (4H, м)		Me: 1.89 (3H, с, CH <sub>3</sub> )	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> : 1.42 (3H, м, CH <sub>2</sub> ), 1.87 (5H, м, CH <sub>2</sub> ), 2.12, 2.47 (оба 1H, м, CH <sub>2</sub> )		Me, Me: 0.97, 1.03 (оба 3H, с)		COO-t-Bu: 1.48 (9H, с, CH <sub>3</sub> )
234-B	Ph: 7.34,	t-Bu: 0.76	Bu: 1.00 (3H, т,	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> : 1.26 (3H), 1.82 (6H), 2.68 (1H) (м,		Me, Me: 1.42, 1.62 (оба		COO-t-Bu: 1.46

	7.50 (3H и 2H, оба м)	(9H, с)	$J_T=7.2$ МГц, CH <sub>3</sub> ), 1.51 (2H), 1.69 (4H) (м, (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> )	CH <sub>2</sub> )	3H, с)	(9H, с)
<b>234-D</b>	<b>Ph:</b> 7.36, 7.50 (3H и 2H, оба м)	<b><i>t</i>-Bu:</b> 0.78 (9H, с)	<b>Bu:</b> 0.98 (3H, т, $J_T=6.8$ МГц, CH <sub>3</sub> ), 1.48, 1.77, 1.87 (каждый 2H, м, (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> )	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> : 1.32 (3H), 1.87 (6H), 2.63 (1H) (м, CH <sub>2</sub> )	<b>Me, Me:</b> 1.64, 1.86 (оба 3H, с)	<b>COO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NO<sub>2</sub>:</b> 7.31 и 8.29 (4H, AA'BB', J=8 Гц)
<b>234-C</b>	<b>Ph:</b> 7.35 (3H, м, <i>m</i> -, <i>n</i> -H), 7.51 (2H, м, <i>o</i> -H)	<b><i>t</i>-Bu:</b> 0.73 (9H, с)	<b>Bu:</b> 1.03 (3H, т, $J_T=7.4$ Гц, CH <sub>3</sub> ), 1.51 (2H, м, CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> ), 1.71 (2H, м, CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> ), 1.84 (2H, м, C <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> )	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> : 1.33 (3H), 1.84 (6H), 2.66 (1H) (м, CH <sub>2</sub> )	<b>Me, Me:</b> 1.44, 1.69 (оба 3H, с)	<b>COOEt:</b> 1.32 (3H, т, $J_T=7.1$ Гц), 4.11, 4.18 (2H, AB <sub>к</sub> , J <sub>AB</sub> = 10.4 Гц, J <sub>к</sub> = 7.1 Гц, O-CH <sub>2</sub> )
<b>241-C</b>	<b>Me:</b> 1.72 (с, форма В), 1.74 (с, форма А) всего 3H	<b>Et, Et:</b> 0.71, 0.79 (оба т, $J_T= 7.4$ Гц, CH <sub>3</sub> , форма А), 0.65, 0.80 (оба т, $J_T= 7.4$ Гц, CH <sub>3</sub> , форма В) всего 6H <b>Et, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-CO:</b> 1.21, 1.31, 1.44 (все м, CH <sub>2</sub> , формы А и В) всего 3H, 1.73, 1.89 (все м, CH <sub>2</sub> , формы А и В) всего 3H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOMe: 3.56 (с, CH <sub>3</sub> , форма А), 3.58 (с, CH <sub>3</sub> , форма В) всего 3H	<b>Me:</b> 1.31 (с, форма В), 1.32 (с, форма А) всего 3H	<b>Me, Me:</b> 1.32 (с, форма А), 1.29 (с, форма В) всего 6H	<b>COOEt:</b> 1.21 (3H, т, $J_T= 7.0$ Гц, CH <sub>3</sub> , формы А и В); 4.06 (к, J <sub>к</sub> =7.0 Гц, CH <sub>2</sub> , форма В), 4.08 (к, J <sub>к</sub> =7.0 Гц, CH <sub>2</sub> , форма А) всего 2H

270	<b>Me:</b> 1.88 (3H, с, форма А), 1.87 (3H, с, форма В)	<b>Et, Et:</b> 0.85 и 0.93 (оба 3H, т, J 7.4 Гц, 2×CH <sub>3</sub> , форма А), 0.81 и 0.92 (оба 3H, т, J 7.4 Гц, 2 × CH <sub>3</sub> , форма В), 1.52-1.69 (3H, м, 2 × CH <sub>2</sub> , форма А), 1.70-2.00 (4H, м, 2 × CH <sub>2</sub> , форма В)	<b>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>COO<sup>-</sup>:</b> 1.12-1.23, 2.03-2.16, 2.19-2.29 и 2.40-2.57 (каждый 1H, м, CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> , форма А), 1.12-1.23 (1H, м, CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> ), 2.03-2.16 (1H, м, CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> ), 2.40-2.57 (2H, м, CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> ) форма В	<b>Me, Me<sub>2</sub>C:</b> 1.36, 1.41, и 1.47 (каждый 3H, с, форма А), 1.37, 1.38 и 1.40 (каждый 3H, с, форма В)	<b>COO<sup>-</sup></b>
-----	---	---	--	---	------------------------

Таблица 2 Спектры ЯМР  $^{13}\text{C}$  алкоксиаминов, ряда имидазолина (глава 4)



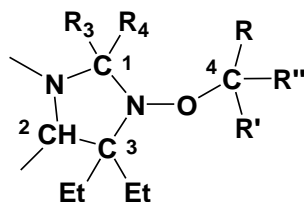
НР	C <sub>1</sub>	C <sub>2</sub>	C <sub>3</sub>	C <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R	R', R''
229a-B	93.77	166.82	80.84	81.84	Ph: 127.81 (o-C), 128.30 (m-C), 129.50 (п-C), 135.22 (и-C)	Et, Et: 9.54, 11.40 (CH <sub>3</sub> ),	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> : Et: 23.97, 24.56, 26.33, 27.94, 31.10, 33.65, 39.52 (CH <sub>2</sub> )	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> :		COO-t-Bu: 27.96 (C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ), 81.83 (C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ), 173.46 (C=O)	Me, Me: 25.03, 25.12
229a-A	92.48	168.94 , 169.51	80.64 , 80.91	82.19	Ph: 127.77, 127.81 (o-C), 128.30 и 128.38 (m- C), 129.59, 129.64 (п- C), 135.10 (и-C)	Et, Et: 9.51, 9.55, 11.28, 11.36 (CH <sub>3</sub> )	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> , Et: 23.87, 23.96, 24.50, 24.68, 26.25, 26.60, 28.33 (двойной интенсивности), 31.45, 32.56, 34.32, 34.53, 40.39 и 41.97 (CH <sub>2</sub> )	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> :		Ph: 127.37, 127.43 (m-C), 127.62 (п-C), 128.00, 128.13 (o-C), 144.15, 144.21 (и-C)	Me: 21.54, 21.64
230b-B	91.35	169.39	77.04	81.26	Ph: 127.65 (o-C), 127.92 (m-C), 129.39 (п-	Ph: 126.62 (п-C), 127.32 (m- C), 127.50	Me: 17.28	Me, Me: 23.26, 29.64		COO-t-Bu: 27.53 (C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ), 80.20	Me, Me: 25.16, 23.54

					C), 132.35 (и-С)	(о-С), 144.25 (и- С)			(C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ), 173.08 (C=O)	
<b>230a-B</b>	93.06	168.72	76.02	80.19	<b>Ph:</b> 127.59 (о-С), 128.03 (м-С), 129.19 (п- С), 132.76 (и-С)	<b>Ph:</b> 126.49 (п-С), 127.42 (м- С), 127.45 (о-С), 144.50 (и- С)	<b>Me:</b> 17.62	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> : 23.51, 24.22, 25.70, 33.66, 38.86 (CH <sub>2</sub> )	<b>COO-t-Bu:</b> 27.55 (CH <sub>3</sub> , t- Bu), 81.31 (C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ), 173.22 (C=O)	<b>Me, Me:</b> 23.55, 25.14
<b>234-B</b>	95.00	170.01	88.96	81.59	<b>Ph:</b> 127.82 (о-С), 128.55 (м-С), 128.59 (п- С), 138.90 (и-С)	<b>t-Bu:</b> 28.62 (CH <sub>3</sub> ), 37.82 (C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> )	<b>Bu:</b> 14.20 (CH <sub>3</sub> ), 26.43, 27.52, 29.64 (CH <sub>2</sub> )	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> : 23.49, 24.04, 24.46, 34.81, 38.23 (CH <sub>2</sub> )	<b>COO-t-Bu:</b> 27.52 (CH <sub>3</sub> ), 80.48 (OC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ), 173.85 (C=O)	<b>Me, Me:</b> 23.67, 27.21
<b>234-C</b>	95.17	170.10	89.03	80.81	<b>Ph:</b> 127.98 (о-С), 128.65 (м-С), 128.76 (п-С), 138.82 (и-С)	<b>t-Bu:</b> 28.34 (CH <sub>3</sub> ), 37.71 (C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> )	<b>Bu:</b> 14.23 (CH <sub>3</sub> ), 26.52, 27.46, 29.25 (CH <sub>2</sub> )	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> : 23.50, 24.18, 24.53, 34.87, 38.10 (CH <sub>2</sub> )	<b>COOEt:</b> 13.96 (CH <sub>3</sub> ), 60.60 (O-CH <sub>2</sub> , Et), 175.23 (C=O)	<b>Me, Me:</b> 23.30, 27.70
<b>234-D</b>	95.29	169.97	89.05	81.23	<b>Ph:</b> 128.06 (о-С), 128.60 (м-С),	<b>t-Bu:</b> 28.52 (CH <sub>3</sub> ), 37.86	<b>Bu:</b> 14.16 (CH <sub>3</sub> ), 26.48,	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> : 23.44, 24.11, 24.48, 35.01, 38.31 (CH <sub>2</sub> )	<b>COO- C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NO<sub>2</sub>:</b> 122.05, 125.19	<b>Me, Me:</b> 23.31, 27.89

					128.93 (п-С), 138.54 (и-С)	(C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> )	27.56, 29.50 (CH <sub>2</sub> )		(C-H), 145.27 (C-N), 155.47 (C-O), 172.71 (C=O)	
<b>241-С</b>	93.27 (А), 93.21 (В)	171.68 (А), 171.32 (В)	80.88 (А), 81.04 (В)	81.14 (А), 81.84 (В)	<b>Me:</b> 21.06 (форма А), 26.14 (форма В)	<b>Et, Et:</b> 9.14, 10.54 (CH <sub>3</sub> , форма А), 8.85, 10.64 (CH <sub>3</sub> , форма В), 29.12, 30.02 (CH <sub>2</sub> , форма А), 29.37, 30.29 (CH <sub>2</sub> , форма В)	<b>Me:</b> 16.62 (форма А), 16.42 (форма В)	<b>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>COOMe:</b> форма А: 27.19 (CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CO), 37.47 (CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CO), 51.12 (CH <sub>3</sub> , OMe), 174.21 (COOMe); форма В: 27.14 (CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CO), 29.37, 30.29 (CH <sub>2</sub> , Et), 31.84 (CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CO), 51.15 (CH <sub>3</sub> , OMe), 174.35 (COOMe)	<b>COOEt:</b> форма А: 13.69 (CH <sub>3</sub> , OEt), 60.59 (CH <sub>2</sub> , OEt), 173.73 (COOEt); форма В: 13.69 (CH <sub>3</sub> , OEt), 60.50 (CH <sub>2</sub> , OEt), 173.67 (COOEt)	<b>Me, Me:</b> 24.28, 24.66 (форма А), 24.28 и 24.47 (форма В)
<b>270</b>	92.53 (А), 92.62 (В)	173.7 4 (А), 173.4 5 (В)	80.2 6 (А и В)	81.23 (А), 81.43 (В)	<b>Me:</b> 15.56 (форма А), 15.55 (форма В)	<b>Et, Et:</b> 8.51 и 9.87 (CH <sub>3</sub> , Et, форма А), 8.27 и 9.99 (CH <sub>3</sub> , Et, форма В), 26.88 и 28.26 (CH <sub>2</sub> , Et, форма А), 26.73 и 28.70 (CH <sub>2</sub> , Et, форма В)	<b>Me:</b> 20.90 (форма А), 25.57 (форма В)	<b>COO<sup>•</sup>:</b> 178.70 и 178.93 (форма А), 178.37 и 178.87 (форма В) <b>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>COO<sup>•</sup>:</b> 31.23 (CH <sub>2</sub> , CH <sub>2</sub> CO), 37.93 (CH <sub>2</sub> , C <sup>2</sup> -CH <sub>2</sub> ) форма А, 31.51 (CH <sub>2</sub> , CH <sub>2</sub> CO), 32.46 (CH <sub>2</sub> , C <sup>2</sup> -CH <sub>2</sub> ) форма В	<b>Me, Me:</b> 23.83 и 24.72 (форма А), 23.94 и 24.58 (форма В)	



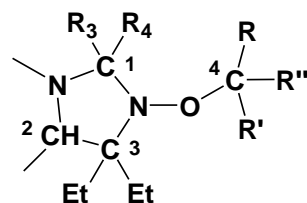
Таблица 3 Спектры  $^1\text{H}$  алкоксиаминов, ряда имидазолидина



НР	2-Me	N-CH	Me-N	Et, Et	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R	R'	R''=Me
<b>237b-A</b>	0.92, 0.95, 1.00, 1.01 (всего 3H, каждый д, J <sub>д</sub> = 7 Гц)	2.46, 2.53, 2.88, 2.95 (всего 1H, каждый к, J <sub>к</sub> = 7 Гц)	2.27, 2.31, 2.34, 2.36 (всего 3H, каждый с)	0.37, 0.39, 0.54, 0.78, 0.83, 1.06, 1, 10, 1.12 (всего 6H, каждый т, J <sub>т</sub> = 7 Гц, CH <sub>3</sub> )	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> :	Ph: 7.29- 7.44 (5H, м, <i>o</i> -, <i>m</i> -, <i>n</i> -H)	O-CH: 4.74, 4.79, 5.24, 5.21 (всего 1H, каждый к, J <sub>к</sub> = 7 Гц)	1.51, 1.55 (всего 3H, оба д, J <sub>д</sub> = 7 Гц)	
					1.25-2.20 (14 H, м, CH <sub>2</sub> , Et, (CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> )				
<b>246-B</b>	1.00 (д, J <sub>д</sub> = 6.4 Гц, форма А), 0.91 (д, J <sub>д</sub> = 6.4 Гц, форма В) всего 3H	2.59 (к, J <sub>к</sub> = 6.4 Гц, форма А), 2.55 (к, J <sub>к</sub> = 6.4 Гц, форма В) всего 1H	1.99 (с, форма А), 1.97 (с, форма В) всего 3H	0.82, 0.95 (оба т, J <sub>т</sub> = 7.6 Гц, CH <sub>3</sub> , форма А), 0.88, 0.96 (оба т, J <sub>т</sub> = 7.6 Гц, CH <sub>3</sub> , форма В) всего 6H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOMe: 1.86- 2.15 (1H, м, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CO, формы А и В), 2.33-2.53 (2H, м, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CO, формы А и В), 3.59 (с, OMe, форма А), 3.60 (с, OMe, форма В) всего 3H	Me: 1.00 (3H, с, формы А и В)	COOt-Bu: 1.41 (с, CH <sub>3</sub> , форма А), 1.40 (с, CH <sub>3</sub> , форма В) всего 9H	Me, Me: 1.33, 1.36 (оба с, форма А), 1.27, 1.30 (оба с, форма В) всего 6H	
					1.13-1.84 (всего 5H, м, CH <sub>2</sub> , Et, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CO, формы А и В)				
<b>246-C</b>	0.99 (форма А и В) всего	2.57 (форма А и В) всего	1.98 (форма А), 1.96	0.81 (форма А), 0.79 (форма В) всего 3H, 0.93	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOMe: 2.35-2.62 (форма А и В) всего 2H (м, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CO), 3.58	Me: 0.98 (форма А и В) всего	COOEt: 1.22 (форма А и	Me, Me: 1.35 (форма А и В) всего 3H и 1.39 (форма А и В)	

	3H (д, J 6.7 Гц)	1H (к, J 6.7 Гц)	(форма В) всего 3H (с)	(форма А и В) всего 3H (оба т, J 7.5 Гц, CH <sub>3</sub> , Et)	(форма А), 3.59 (форма В) всего 3H (с, CH <sub>3</sub> , OMe)	3H (с)	В) всего 3H (т, J 7.1 Гц, CH <sub>3</sub> , OEt), 4.08 (форма А), 4.09 (форма В) всего 2H (к, J 7.1 Гц, CH <sub>2</sub> , OEt)	всего 3H (оба с)
				1.17-1.83 (форма А и В) всего 6H (м, CH <sub>2</sub> , Et, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CO)				
<b>269</b>	1.05 (3H, д, J <sub>д</sub> = 6.5 Гц)	2.63 (1H, к, J <sub>к</sub> = 6.5 Гц)	2.07 (3H, с)	0.85, 1.03 (оба 3H, т, J <sub>т</sub> = 7.6 Гц, CH <sub>3</sub> ), 1.51-1.81 (4H, м, CH <sub>2</sub> )	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COO <sup>·</sup> : 1.30-1.48 (1H, м, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CO), 1.98- 2.16 (1H, м, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CO), 2.26-2.52 (2H, м, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CO)	Me: 1.05 (3H, с)	COO <sup>·</sup> :	Me, Me: 1.35, 1.40 (6H, оба с)
<b>268</b>	0.94-1.07 (3H, уш. д)	2.62 (1H, м)	2.04 (3H, уш. с)	0.87 и 0.99 (оба 3 H, т, J 7.3 Гц, CH <sub>3</sub> , Et), 1.51- 1.85 (4H, м, CH <sub>2</sub> , Et)	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COO <sup>·</sup> : 1.22-1.52 (м, CH <sub>2</sub> - CH <sub>2</sub> -COO), 2.11-2.50 (2H, м, CH <sub>2</sub> COO <sup>·</sup> )	Me: 1.00 (3H, уш. с)	COO <sup>·</sup> <i>t</i> -Bu: 1.47 (уш. с)	Me, Me: 1.33-1.38 (уш. с)

Таблица 4 Спектры ЯМР  $^{13}\text{C}$  алкоксиаминов, ряда имидазолидина

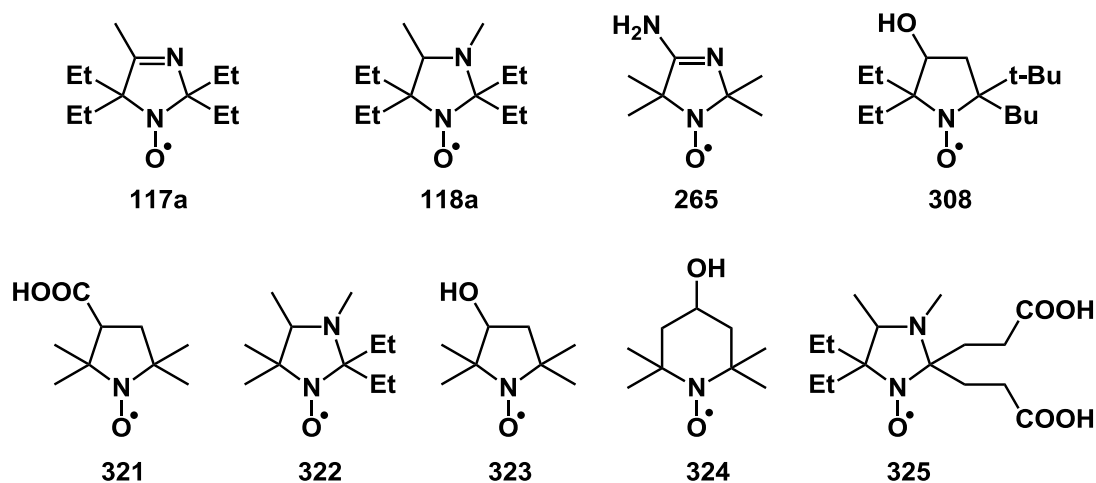


HP	C <sub>1</sub>	C <sub>2</sub>	C <sub>3</sub>	C <sub>4</sub>	4-Me	Me-N	Et, Et	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R	R'	R''=Me
<b>237b-A</b>	81.34, 82.21	58.56, 58.67, 62.66, 62.84	66.63, 67.33, 69.05, 69.52	81.77, 81.95, 82.02, 82.69	13.56, 13.63, 14.80, 14.93	34.61, 34.69, 35.16, 35.69	8.11, 8.29, 8.97, 9.36, 9.68, 9.99, 10.18, 11.04 (CH <sub>3</sub> )	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> :		Ph: 125.96, 126.06, 126.16, 126.65, 126.73, 126.79, 126.90, 126.96, 127.15, 127.19, 127.70, 127.75, 127.84, 127.88, 127.98, 128.16, 128.51 ( <i>o</i> -, <i>m</i> -, <i>n</i> -C), 143.96, 144.34, 144.64, 144.74 ( <i>u</i> -C)	H: -	22.11, 22.39, 22.83, 22.92
<b>246-B</b>	82.85	62.81	67.32	81.57	13.09	32.38	9.08, 10.00 (CH <sub>3</sub> ), 27.29, 28.02 (CH <sub>2</sub> )	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOMe: 31.19 ( <u>CH</u> <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CO), 31.99 (CH <sub>2</sub> <u>CH</u> <sub>2</sub> CO), 50.98 (CH <sub>3</sub> , OMe), 175.31 ( <u>COOMe</u> )	Me: 15.03	COO <i>t</i> -Bu: 27.60 (CH <sub>3</sub> , <i>t</i> -Bu), 80.58 ( <u>C</u> (CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> , <i>t</i> -Bu), 173.43 ( <u>COO</u> <i>t</i> -Bu)	Me, Me: 24.32, 25.14	
<b>246-C</b>	82.66	62.52	67.20	80.46	13.48	32.07	8.86, 9.73 (CH <sub>3</sub> ), 27.04,	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOMe: 31.00 ( <u>CH</u> <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CO),	Me: 14.76	COOEt: 12.84 (CH <sub>3</sub> , OEt), 60.28 (CH <sub>2</sub> ,	Me, Me: 23.98, 24.69	

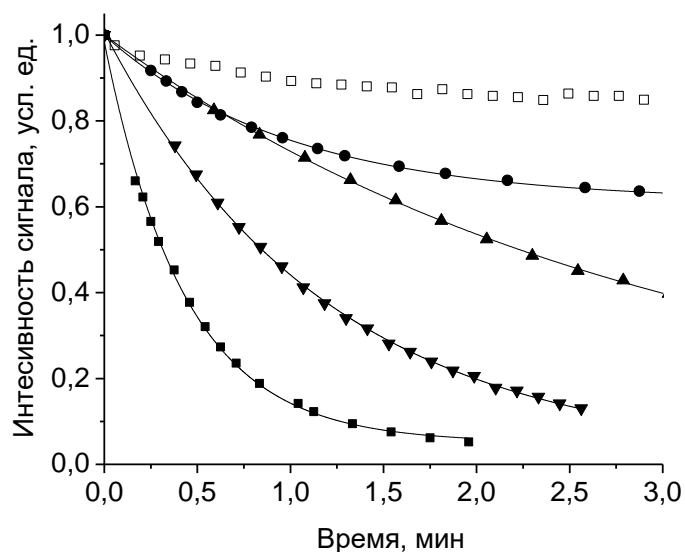
							27.66 (CH <sub>2</sub> )	31.66 (CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CO), 50.72 (CH <sub>3</sub> , OMe), 175.05 (COOMe)		OEt), 173.85 (COOEt)	
<b>269</b>	84.48	64.53	68.40	83.46	14.12	33.03	9.94, 11.04 (CH <sub>3</sub> ), 28.46, 32.99 (CH <sub>2</sub> )	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COO <sup>-</sup> : 35.41 (CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CO), 33.28 (CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CO), 185.07 (CH <sub>2</sub> COO <sup>-</sup> )	<b>Me:</b> 15.91	<b>COO<sup>-</sup>:</b> 183.12	<b>Me, Me:</b> 26.33, 26.80
<b>268</b>	83.22	62.80	67.25	81.62	13.38	32.61	9.23 и 10.08 (CH <sub>3</sub> , Et), 27.40 и 29.52 (CH <sub>2</sub> , Et)	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COO <sup>-</sup> : 31.15 и 31.97 (CH <sub>2</sub> , CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> ), 183.03 (COO <sup>-</sup> )	<b>Me:</b> 15.00	<b>COO<sup>-</sup>-Bu:</b> 27.84 (CH <sub>3</sub> , <i>t</i> -Bu), 81.04 (C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> , <i>t</i> -Bu), 174.26 (COO <sup>-</sup> <i>t</i> -Bu)	<b>Me, Me:</b> 24.16 и 25.30

## Приложение 5

### Биофизические исследования с участием ПНР 308



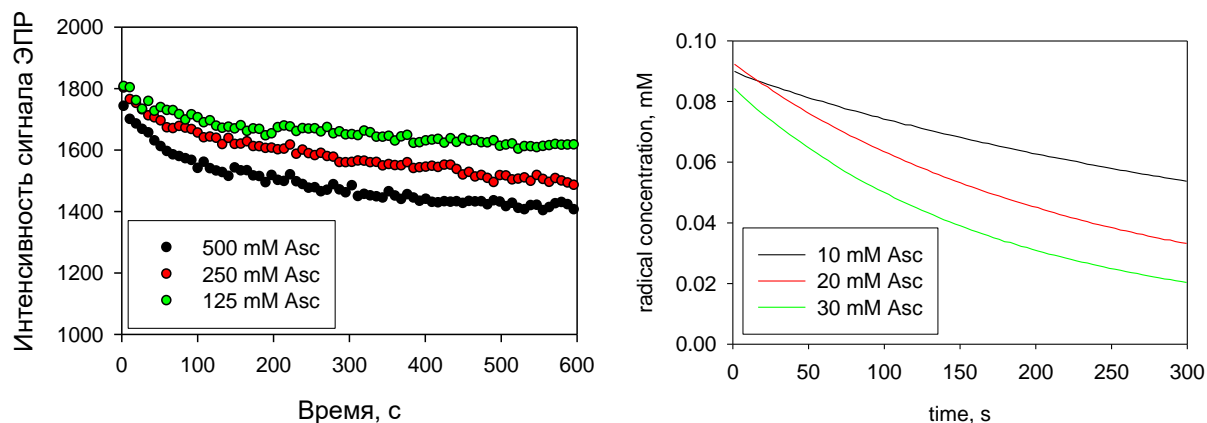
**Рис.1** Нитроксильные радикалы, принимавшие участие в исследованиях



**Рис.2** Кинетика восстановления аскорбатом натрия нитроксильных радикалов:

- **308** (500 мМ аскорбата натрия)
- **117a** (80 мМ аскорбата натрия)
- ▲ **321** (50мМ аскорбата натрия)
- ▼ **322** (125 мМ аскорбата натрия)
- **265** (4 мМ аскорбата натрия)

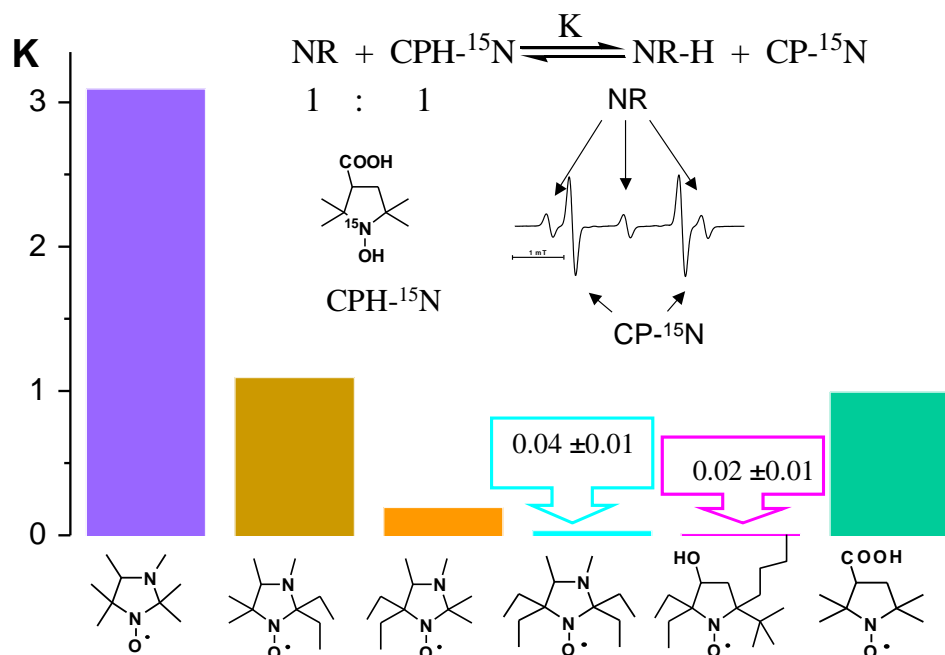
Данные предоставлены Бобко А.А., Комаровым Д.А., Храмцовым В.В. ИХКиГ СО РАН, Госуниверситет Огайо (США)



**Рис.3** Кинетика восстановления аскорбатом натрия НР **308** (слева,  $k_{\text{red}} = 0.005 \text{ M}^{-1} \text{ c}^{-1}$ ) и **323** (справа,  $k_{\text{red}} = 0.19 \pm 0.01 \text{ M}^{-1} \text{ c}^{-1}$ )

Эксперимент проводился в 0.1M фосфатном буфере (pH 7.5) с 0.1mM ДТРА, в атмосфере аргона при 23-25°C, концентрации НР 0.1mM.

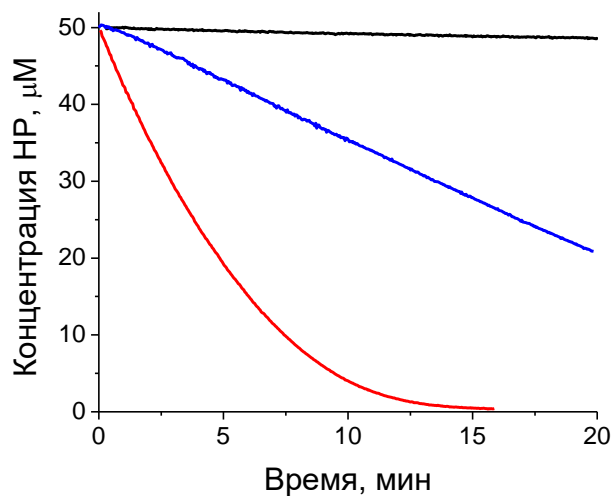
Измерения и расчеты проведены Комаровым Д.А. в ИХКиГ СО РАН.



**Рис.4** Диаграмма соотношения констант равновесия реакции обратимого восстановления некоторых НР 1-гидрокси-3-карбокси-2,2,5,5-тетраметилпирролидином ( $\text{CPH-}^{15}\text{N}$ )

$\text{NR}$ - исследуемый нитроксильный радикал,  $\text{NR-H}$  – соответствующий исследуемому НР гидроксиамин,  $\text{CP-}^{15}\text{N}$  - 3-карбокси-2,2,5,5-тетраметилпирролидин-1-оксил

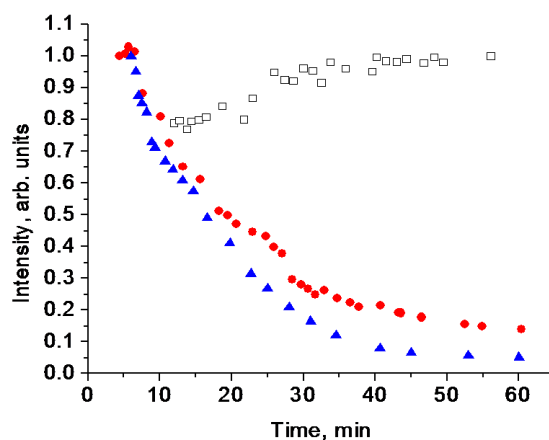
Эксперименты выполнены Семеновым С.В. по аналогии с литературным методом [188].



**Рис.5** Кинетика восстановления НР 308 (чёрным) в гомогенате сердца крысы в присутствии 10мМ раствора сукцината натрия, для сравнения приведены кинетики восстановления 324 (красным) и 321 (синим).

Сердце крысы гомогенизировали на льду в присутствии 0.1 М фосфатного буфера с 0.1 мМ ДТПА, в соотношении 1 мл буфера на 1 г материала.

Эксперименты выполнены А.А. Бобко в Государственном Университете Огайо (Коламбус, США)



**Рис.6** Кинетика восстановления НР 308 в условиях ишемии в лангендорфовском сердце, для сравнения приведены кинетики восстановления НР 325 (красным) и 265 (синим).

Работа выполнена на самках крыс Sprague-Dawley массой  $300\pm 30$  г. После полной анестезии фенобарбиталом (65 мг/кг i.p.) извлекали сердца, быстро подключали катетеры и начинали обратную перфузию по методу Лангендорфа с постоянным давлением 80 торр, используя модифицированный бикарбонатный буфер Кребса (17 мМ глюкозы, 120 мМ NaCl, 2.5 мМ хлористого кальция, 5.9 мМ KCl, 1.2 мМ хлористого магния, и 25 мМ бикарбоната натрия) в качестве перфузата. Все растворы для перфузии фильтровали через 1.2 мкм фильтры Millipore и продували смесью 95% кислорода и 5% углекислого газа при 37 °С. После перфузирования буфера в течение 30 мин. поток останавливали и вводили НР (3 мМ) и помещали сердца в резонатор низкочастотного ЭПР спектрометра (L-band), фиксируя изменение интенсивности сигнала НР при комнатной температуре.