

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

На правах рукописи

Тен Юрий Алексеевич

**Гибридные феноксил-нитроксильные радикалы на основе
фенольных производных 4*H*-имидазол *N*-оксидов: синтез,
структура и свойства**

(02.00.03 – органическая химия)

Диссертация на соискание учёной степени кандидата химических наук

Научный руководитель:

К.х.н., доц. Мажукин Д.Г.

Новосибирск-2021

Оглавление	
1 ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР	11
<i>Введение</i>	11
<i>1.1. Основные методы генерирования феноксильных радикалов</i>	13
1.1.1 Цианоферраты щелочных металлов	13
1.1.2 Оксиды металлов IV-VI периодов периодической системы	13
1.1.3 Соли металлов	14
1.1.4 Генерирование феноксильных радикалов с использованием органических окислителей	15
<i>1.2 Сопряженные феноксильные радикалы (СФР)</i>	16
1.2.1 История получения первых СФР	16
1.2.2 Феноксилы, сопряженные с ароматической системой	18
1.2.3 СФР на основе поли- и олигомерных молекул	25
1.2.4 Поликонденсированные ароматические системы	28
1.2.5 Феноксилы, связанные с гетероциклами	30
1.2.6 Азоксилы	37
1.2.7 Получение феноксильных радикалов, стабилизированных мезомерными группировками в положениях 2 и 6 бензольного цикла	38
1.2.8 Заключение	40
ГЛАВА 2. Получение гибридных феноксил-нитроксильных радикалов (ГФНР) на основе фенольных производных 4Н-имидазол N-оксидов	42
<i>2.1 Введение (о факторах, влияющих на стабильность ГФНР)</i>	42
<i>2.2 Синтез ГФНР со спиро-заместителем в положении С-4 гетероцикла</i>	43
<i>2.3 Получение 5-(пара-бензилоксифенил)производного ГФНР - радикала с защищенной фенольной группировкой</i>	48
<i>2.4 Синтез ГФНР с нитронной группой в имидазольном ядре на основе 2-гидроксиламинооксимов. Образование нитронил-нитроксильных радикалов ряда 4,5-дигидро-1Н-имидазола в конкурентном процессе окисления 2,5-дигидро-1Н-имидазол-3-оксидов</i>	51
<i>2.5 Синтез ГФНР с алкильными группами при атоме С-5 гетероцикла</i>	55
2.5.1 Синтез 4-ацетил-4Н-имидазол-N-оксида, перспективного блока для получения гетеродирадикалов	61
<i>2.6. Трансформации в фенольной части молекулы 4Н-имидазола</i>	64

2.6.1.1. Синтез 4Н-имидазол-3-оксидов с I- и Br-заместителями в фенольном ядре и их окисление до ГФНР	64
2.6.1.2. Подход к синтезу гибридного радикала с полифторарильной группировкой в фенольном ядре.....	65
2.6.1.3. Синтез ГФНР с использованием конденсации с 2,6-дифенил-4-формилфенолом	66
2.6.1.4. Получение ГФНР на основе 2,4,6-триформилфенола	68
2.6.1.5. Использование синтетических возможностей 2,4,6-триформилфенола для получения трис(нитронилнитроксида) с функциональной фенольной группировкой	70
2.6.2. Исследования по введению электронодонорных (алкильных) заместителей при α, α' -атомах углерода фенольной группы на стабильность ГФНР.	73
ГЛАВА 3. ФУНКЦИОНАЛИЗАЦИЯ ГФНР НА ОСНОВЕ ПАЛЛАДИЙ-КАТАЛИЗИРУЕМЫХ РЕАКЦИЙ КРОСС-СОЧЕТАНИЯ.....	77
3.1 Кросс-сочетание по реакции Сузуки-Мияура	77
3.2 Кросс-сочетание по реакции Соногашира	86
3.3 Получение ГФНР с фениленовым линкером между парамагнитными центрами по реакции Сузуки диоксобоноланпроизводного стерически затрудненного фенола с 2-(п-бромфенил)производным 4Н-имидазол-3-оксида.....	88
3.4 О возможности синтеза гетеродирадикалов на основе реакции кросс-сочетания золотого комплекса нитронил-нитроксильного радикала ряда 4,5-дигидроимидазола (ННР) с предшественником ГФНР, производным 4Н-имидазол-3-оксида	90
ГЛАВА 4. Изучение подходов и синтез перспективного 2-гидроксиламинокетона, 1-(3,5-дитрет-бутил-4-гидроксифенил)-2-(гидроксиамино)-2-метилпропанона. Обнаружение легкой реакции декарбонилирования при взаимодействии α-бромкетона стерически затрудненного фенола с бензальдоксимат-анионом.	94
ГЛАВА 5. ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ГФНР	108
5.1 ЭПР-спектры ГФНР.....	108
5.2 Рентгеноструктурный анализ производных ГФНР	117
5.3 Оптическая спектроскопия производных ГФНР	120
5.3.1 ИК- (и КР)-спектроскопия феноксил-нитроксилов.	120
5.4 Масс-спектры гибридных радикалов	124
5.5 Данные циклической вольт-амперометрии (ЦВА) для ГФНР и их предшественников, производных 4Н-имидазол-3-оксида	127
5.6 Данные магнитной восприимчивости гибридных радикалов.....	129
ГЛАВА 6. ИССЛЕДОВАНИЕ ПРЕДШЕСТВЕННИКОВ ГФНР, ПРОИЗВОДНЫХ 2,5-ДИГИДРОИМИДАЗОЛА И 4Н-ИМИДАЗОЛ-3-ОКСИДА НА АНТИОКСИДАНТНУЮ (АНТИРАДИКАЛЬНУЮ) АКТИВНОСТЬ.	135
ГЛАВА 7. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ	140
ВЫВОДЫ.....	195

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:	196
---------------------------------	-----

1 ВВЕДЕНИЕ

Интерес к химии стабильных органических радикалов (СОР) (*C*-центрированных тритилов, *O*-центрированных феноксилов, *N*-центрированных нитроксидов, вердазилов, бензотриазинилов, *S/N*-центрированных гетероциклических парамагнетиков – тиазилов) растет в связи с потребностью человечества в развитии современных технологий в синтезе и материаловедении электроактивных компонентов гибких аккумуляторов, элементов солнечных батарей, в биомедицинских исследованиях и приложениях, связанных с органическими ферромагнетиками и спинтроникой. Круг новых СОР непрерывно расширяется, так, например в последнем десятилетии увенчались успехом исследования по синтезу и изучению свойств новых типов сопряженных плоских радикалов, таких, как дитиазоло-тиадиазинылы (DTA–TDA)¹ или семихиноновые бис(дитиазолильные) радикалы (BDTA)².

В случае подобных соединений, неспаренный электрон получает возможность с определенной долей вероятности находиться на разных гетероатомах молекулы, то есть являться так называемым *гибридным радикалом* (Рисунок 1). В последние годы набирают популярность системы диад (AD) и триад (ADA, DAD), в которых электронная плотность может локализоваться на различных участках молекулы под воздействием внешних факторов, о которых речь пойдет ниже.

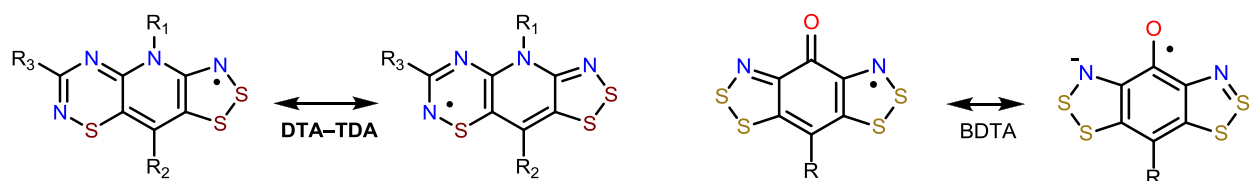


Рисунок 1

Ранее в лаборатории азотистых соединений НИОХ СО РАН были получены первые представители нового типа сопряженных радикалов, так называемые гибридные феноксил-нитроксильные радикалы (ГФНР), в которых электронная плотность неспаренного электрона может распределяться по системе двойных

сопряженных связей между электроотрицательными атомами кислорода соответственно, феноксильного и нитроксильного фрагментов. (Рис. 2).

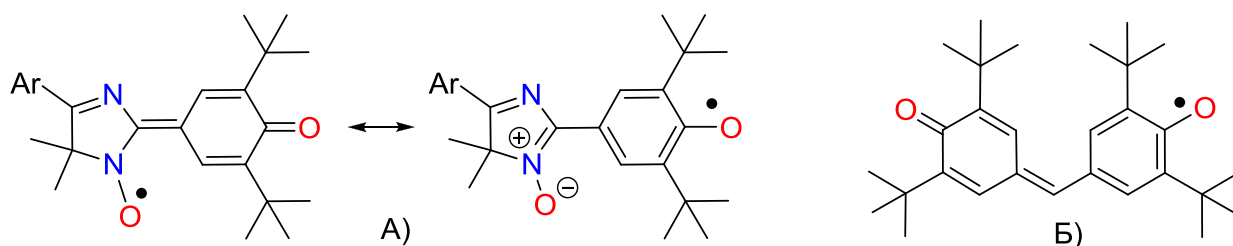


Рисунок 2. А) гибридный феноксил-нитроксид; Б) гальвиноксил

Было показано, что новые радикалы представляют собой высокоплавкие кристаллические соединения, устойчивые в обычных условиях (кислородная атмосфера, комнатная температура, дневной свет, стандартная влажность), сохраняющие парамагнитную природу при многократном растворении и последующем испарении растворителя. Первичные исследования этих радикалов выявили такую их интересную особенность – в твердом виде их структурные характеристики аналогичны таковым для стабильного *O*-центрированного радикала, 2,4,6-три-*tert*-бутилфеноксила; зато в растворах, по данным ЭПР-спектроскопии, эти радикалы являются типичными сопряженными нитроксидами.

Данные соединения были получены путем конденсации алкилароматических 2-гидроксиламинокетонов (ГАК) с производными 4-гидроксибензальдегидов (заместители R^1 и R^2 могут варьироваться), с последующим двухстадийным окислением продукта конденсации (Схема 1):

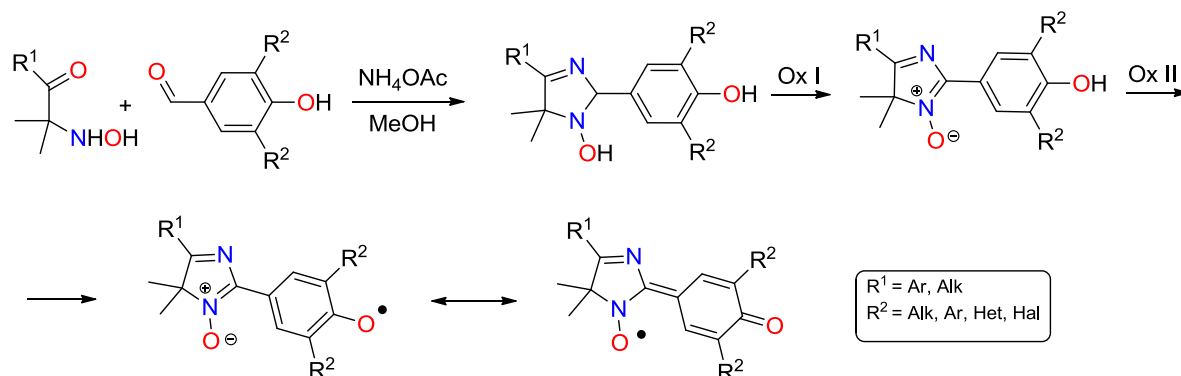


Схема 1

Здесь необходимо отметить, что ближайшие аналоги ГФНР, сопряженные феноксила и, в частности, наиболее известный *O*-центрированный радикал, гальвиноксил (Рис. 1, структура Б), известны уже более 60 лет, но интерес исследователей к этим соединениям не только не затухает, а наоборот, растет в последние десятилетия^{3,4, 5,6}, что вызвано потребностью химии материалов в получении полностью органических электроактивных материалов. Настоящая работа является продолжением ранее начатых в лаборатории азотистых соединений НИОХ исследований. Ее целями являются:

- Разработка синтетических подходов получения различных представителей гибридных феноксил-нитроксилов, а также варьирование природы заместителей в широком диапазоне;
- Изучения влияния природы вводимых функциональных групп на стабильность / реакционную способность образующихся радикалов;
- Установление структурных особенностей и изучение физико-химических характеристик сопряженных феноксил-нитроксилов;
- Формирование библиотеки гибридных радикалов с целью установления общих закономерностей влияния природы функциональных групп на физико-химические характеристики.

В этой связи, не лишним будет упомянуть то обстоятельство, что диамагнитные предшественники данных гибридных радикалов обладают заметной антиоксидантной активностью, что стимулирует дополнительный интерес к данной тематике.

В результате проведенных исследований были разработаны способы синтеза нового класса сопряженных гибридных ФНР. Строение радикалов (либо их прекурсоров) в большинстве случаев было доказано методом РСА, либо совокупностью данных различных методов исследования (элементный анализ, ИК-, ИКРС-, УФ-, масс-спектры высокого разрешения, ЦВА, ЯМР ¹H, ¹³C для диамагнитных предшественников), не вызывающих сомнений в правильности трактовки структуры финальных соединений. Парамагнитная природа подтверждена регистрацией ЭПР спектров.

Было показано, что введение заместителей в *п*-положение арильного заместителя при атоме С-5 гетероцикла, за исключением протоносодержащих групп, значительно увеличивает стабильность ГФНР. Замена в фенольном ядре *трет*-бутильных групп на электронно-акцепторные (Ar, Het, Hal), но обладающие меньшим эффективным объемом группы, напротив, привело к снижению устойчивости радикалов, тот же эффект наблюдался и при замене иминной группы в гетероцикле на нитронную.

Соединения со спиро-фрагментом, введенным вместо *гем*-метильных групп у атома С-4 имидазольного цикла для повышения стойкости нитроксидного центра за счет уменьшения его стерической доступности для восстановителей, вопреки ожиданиям, особо повышенной стабильности не обнаружили.

Неожиданные свойства проявили радикалы, в которых вместо ароматического заместителя у атома С-5 присутствовал алкильный фрагмент (Me, Et). Оказалось, что по данным РСА, оптической спектроскопии и ЦВА молекулы указанных соединений способны проявлять свойства типичных комплексов с переносом заряда.

Диаманитные предшественники ГФНР, 5-(иодфенил)- и 5-(бромфенил)замещенные 4*H*-имидазол-*N*-оксиды проявили себя в качестве отличных синтетических блоков для реакций палладий-катализируемого кросс-сочетания с целью построения мультиспиновых объектов. Получение на их основе диоксотороланилпроизводного, способного реагировать с галогенарилами, открывает широкие возможности для реакций кросс-сочетаний Сузуки-Мияура, позволяя избежать проблем доступности различных арилборных кислот.

Использование триформилфенола (полиальдегидсодержащего субстрата) в конденсации с ГАК привело к получению персистентного трис(имидазол)феноксила, а также к синтезу трис-нитронилнитроксильного фенола.

Была обнаружена реакция мягкого декарбонилирования в основно-катализируемых условиях α -бромкетона, содержащего затрудненный фенольный фрагмент находящийся в *пара*-положении к кетогруппе. На основе этого

бромкетона был разработан удобный способ синтеза алкилароматического 2-гидроксиламинокетона, содержащего стерически затрудненный ди-*трет*-бутилфенольный фрагмент.

Подводя итог, можно сказать что ГФНР по шкале стабильности можно разместить между сопряженными феноксисами (менее стабильны) и сопряженными нитронил-нитроксильными радикалами (более стабильные). Ключевыми факторами стабильности оказались: наличие *трет*-бутильных групп в фенольной части молекулы; двух алкильных заместителей у нитроксильного центра; отсутствие протонсодержащих групп. Наконец, было установлено, что предшественники ГФНР обладают высокой антиоксидантной активностью, превышающей таковую для стандартного синтетического антиоксиданта ионола.

Автор выражает искреннюю признательность всем сотрудникам НИОХ СО РАН внесшим вклад в данную работу и благодарит научного руководителя к.х.н., доц. Мажукина Д.Г. за постановку задач, обсуждение результатов исследования, помощь в написании диссертационной работы и всестороннюю поддержку; к.х.н. Амитину С.А. за практические советы в проведении ряда химических превращений и неоценимый вклад в получении ряда базовых 2-гидроксиламинокетонов; Ломанович А.В. (НИОХ СО РАН) и Сальникова О.Г. (НГУ / МТЦ СО РАН) за предварительные изыскания по получению 5-(*пара*-R-фенил)производных 4*H*-имидазол-3-оксидов и ГФНР на их основе. Рентгеноструктурные эксперименты выполнены сотрудниками ГРСА НИОХ д.х.н. Гатиловым Ю.В. и Рыбаловой Т.В. Изучение гибридных радикалов различными методами ЭПР проводились несколькими группами ученых из России и Японии (к.ф.-м.н. Богуславский Е.Г (ИНХ СО РАН), к.ф.-м.н. Стась Д.В. (ИХКГ СО РАН), к.х.н. Зайцева Е.В. (ЛМР НИОХ СО РАН), кф-мн Ломанович К.А. (ЛМР НИОХ СО РАН), к.х.н. Крумкачева О.А. (МТЦ СО РАН) – Россия; Dr. Yu. Takemoto, prof. R. Tamura (Kyoto University), prof. T. Takui, prof. K. Sato (Osaka City University) – Япония). Магнитные измерения были выполнены к.х.н. Богомяковым А.С. (ЛМКС МТЦ) и Dr. D. Shiomi (Osaka City University). Квантовохимический расчет и анализ распределения электронной плотности

ГФНР был выполнен к.х.н. Зайцевой Е.В. (ЛМР НИОХ) и Dr. K. Sugisaki (Osaka City University). Циклические вольт-амперограммы имидазолов и гибридных радикалов записаны к.х.н. Казанцевым М.С. и к.х.н. Мостовичем Е.А. (ГрОМ НИОХ).

Эксперименты по установлению антирадикальной активности предшественников гибридных радикалов – производных 1-гидрокси-2,5-дигидро-1*H*-имидазола и 4*H*-имидазол-3-оксидов выполнялись на Кафедре химии ИЕСЭН НГПУ (сотр. Дмитриевой Н.А. под руководством проф., д.х.н. Кандалинцевой Н.В.) и в Томском НИИ фармакологии и регенеративной медицины имени Е.Д. Гольдберга (рук. – проф., д.б.н. Плотников М.Б.)

Автор благодарит к.х.н. Шернюкова А.В. (ЛМР НИОХ) за изучение методом ЯМР кинетики и структуры интермедиатов в реакции декарбонилирования α -бромкетона стерически затрудненного фенола при взаимодействии с нуклеофилами и к.х.н. Трофимова Д.Г. (ЛАС НИОХ) за любезно предоставленные алкильные производные 2-гидроксиаминокетонов.

Соискатель глубоко благодарен сотрудникам ЦКП НИОХ за спектральные и аналитические исследования.

Данное диссертационное исследование было проведено в рамках выполнения задач инициативных проектов РФФИ (№№ 15-03-02741_а и 17-53-50043_Яф-а).

Структура диссертации включает литературный обзор, 5 глав общей части (одна из которых полностью посвящена рассмотрению физико-химических особенностей этого нового класса стабильных радикалов), главы по использованию предшественников ГФНР в качестве перспективных антиоксидантов, экспериментальной части, выводов и списка цитируемой литературы.

Поскольку тематика работы касается новых объектов - феноксил-нитроксильных радикалов, Глава 1 диссертации посвящена обзору наименее раскрытой в мировой литературе проблеме – синтезу и использованию сопряженных феноксильных радикалов.

ГЛАВА 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

Введение

Первые шаги к изучению стабильных радикалов относятся к началу XX века, но лишь примерно к его середине, вследствие развития спектральных методов и приборной базы, их исследование развивается довольно бурно, в результате чего химия стабильных радикалов превращается в самостоятельный раздел современной органической химии.

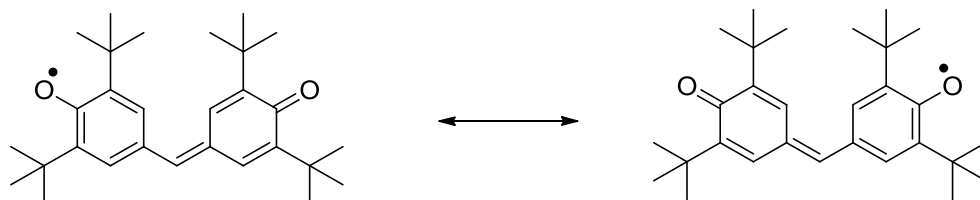
Большой интерес к этому классу соединений вызван многими причинами. Например, они играют важную роль в решении проблем теоретической химии. Многие вопросы теории строения молекул (например, белков) были решены с помощью стабильных радикалов (закономерности распространения π - и δ - электронных систем, слабые меж- и внутримолекулярные обменные взаимодействия неспаренных электронов, передача электронного влияния различными молекулярными системами и т.д.). Квантовая химия проверяет качество используемых расчетных приближений, их достоинства и ограничения путем расчета параметров стабильных радикалов и сравнения их с экспериментальными характеристиками. Структура электронных оболочек и их модификация под влиянием возмущений (заместители, сольватация и т.д.), реакционная способность радикалов и молекул, механизмы элементарных химических реакций, основы физических процессов, вызывающих магнитную релаксацию электронов и ядер, конформационная динамика частиц, межмолекулярные взаимодействия, молекулярные движения - таков круг вопросов, решению которых в той или иной мере способствуют стабильные радикалы.

С другой стороны, стабильные радикалы широко используются в различных прикладных аспектах. В органической химии они применяются как акцепторы электронов и счетчики (за счет рекомбинации) активных радикалов, как инструмент исследования механизмов и кинетики различных гомолитических

реакций. В физикохимии полимеров, в биофизике и молекулярной биологии они используются в качестве парамагнитных зондов и спиновых меток. Очень часто стабильные радикалы являются либо эффективными ингибиторами процессов полимеризации, активно замедляя процессы окисления, вызываемые кислородом, а с другой стороны, способны сами выступать в качестве медиаторов радикально контролируемых процессов направленной полимеризации олефинов. Многие из них используются в качестве рабочего вещества радиочастотных мазеров и магнитометров, для изучения крекинга нефти⁷.

В последние годы взоры ученых, работающих со стабильными радикалами, обращены в сферу новых технологий. Появляются работы о синтезе и возможном конструировании на их основе парамагнитных жидких кристаллов, светодиодов, конденсаторов, тонкослойных транзисторов, полностью органических перезаряжаемых аккумуляторов, квантовых компьютеров, модулей памяти и пр.^{8, 9, 10}.

К радикалам относят молекулы, содержащие в своем остоле неспаренный электрон. В зависимости от того, на каком гетероатоме находится (генерируется) этот неспаренный электрон, различают *C*-, *N*-, *O*-центрированные радикалы. Например, фенолы – ароматические соединения, содержащие в своем составе одну или несколько *ОН* – групп при *sp*²-атоме(ах) углерода, способны в присутствии окислителей генерировать свободный феноксильный радикал. Многие природные фенолы в аэробных условиях образуют неустойчивые феноксины, промежуточные соединения на пути к хинонам. Первый же устойчивый сопряженный феноксил – *гальвиноксил* был синтезирован Коппингером в 1957 г:



Настоящий обзор посвящен синтезу и применению подобных гальвиноксиду, различных сопряженных феноксильных радикалов.

1.1. Основные методы генерирования феноксильных радикалов

Прежде чем рассматривать синтез и структурные особенности сопряженных феноксильных радикалов (СФР), остановимся на способах получения феноксилов из диамагнитных фенолов, тем более что эти же способы подходят и для синтеза СФР. Наиболее широко применяемые методы генерации феноксильных радикалов из фенолов с высокими выходами основаны на использовании неорганических окислителей, способных претерпевать одноэлектронное восстановление.

1.1.1 Цианоферраты щелочных металлов

Очень часто в качестве окислителя используют гексацианоферрат (III) калия $K_3[Fe(CN)_6]$. Выходы радикалов, в случае его применения, как правило, очень высокие ¹¹. Обычно используют его щелочной водный раствор, который перемешивают с органическим растворителем, содержащим необходимый фенол. В качестве органического растворителя используют хлороформ, хлористый метилен, бензол, толуол, серный эфир, гексан и др. Процесс выделения включает экстракцию, дальнейшие стандартные операции и кристаллизацию из подходящего растворителя для устойчивых радикалов. Некоторые феноксины достаточно устойчивы, чтобы их можно было очищать с помощью хроматографической колонки. Высокая скорость реакции окисления подтверждается тем фактом, что окислительно-восстановительный потенциал реагента (0,49 В) значительно выше, чем у большинства фенолов.

1.1.2 Оксиды металлов IV-VI периодов периодической системы

Оксид свинца (IV) PbO_2 . Хорошие выходы парамагнитных соединений при окислении оксидом свинца (IV) определяются, как правило, его высоким RedOx-

потенциалом, а также растворимостью фенольного соединения и природой получаемого радикала. Окисление проводится при перемешивании, периодическом взбалтывании, либо при выдерживании над диоксидом металла. Как правило, используют 4-12 кратный избыток окислителя, который после реакции аккуратно декантируется или фильтруется.

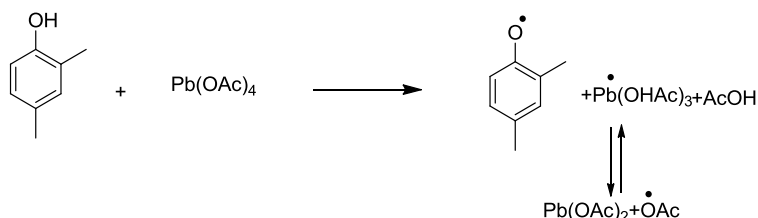
Оксиды серебра (I) Ag_2O и ртути (II) HgO . В работе Бланшара показано, что окисление с помощью оксида серебра с дополнительным продуванием кислорода воздуха с хорошим выходом (вплоть до количественного) приводит к получению феноксидов¹². Был осуществлен эксперимент, демонстрирующий, что в процессе участвует не только атмосферный кислород, но и тот, что был связан с ионом серебра. Оксид ртути также проявил себя как хороший окислитель, приводящий к высоким выходам радикала¹³. Стоит отметить, что использование данных оксидов не всегда целесообразно. Оксид серебра значительно дороже рассмотренных выше окислителей, при этом и гексацианоферрат (III) калия и диоксид свинца часто показывают лучшую результативность. Соединения ртути, за редким исключением, являются высокотоксичными. В этой связи, далее в обзоре примеров с применением данных оксидов не приводится.

Диоксид марганца (IV) MnO_2 является реагентом, способным генерировать радикал из некоторых фенольных соединений с хорошими выходами. В этом он сравним с диоксидом свинца, но является более мягким окислителем, с меньшим RedOx потенциалом, что делает его непригодным для ряда случаев.

1.1.3 Соли металлов

Исследованиям окисления фенолов тетраацетатом свинца (IV) посвящен ряд работ австрийских ученых^{14, 15, 16, 17, 18, 19}.

Феноксильный радикал может быть генерирован в результате следующей реакции:



Соли железа Fe (III). Стеарат²⁰, хлорид²¹, персульфат²², сульфат²³ железа также используют для образования феноксильных радикалов. Для окисления фенолов иногда подходят соли (нитраты, ацетаты) серебра(I)^{24, 25}, меди(II)^{26, 27, 28, 29}.

1.1.4 Генерирование феноксильных радикалов с использованием органических окислителей

Наряду с неорганическими гетерогенными реагентами, определенное внимание было уделено и гомогенным окислителям, имеющим органическую природу. Так, различные хиноны^{30, 31} и ферменты³², хлорид бензолдиазония³³, DPPH (2,2-дифенил-1-пикрилгидразил) показали себя пригодными для окисления фенолов в гомофазной среде.

Из других методов, которые могут приводить к образованию феноксилов, можно упомянуть диссоциацию эфиров хинонов, фенолпероксидов. Для генерирования радикалов также применяют фотолиз^{34, 35}, электрохимические методы³⁶.

1.2 Сопряженные феноксильные радикалы (СФР)

Поскольку основные методы получения радикалов перечислены выше и они могут взаимозаменять друг друга, то в данной работе большее внимание будет уделено синтезу их предшественников.

1.2.1 История получения первых СФР

Сообщение о первом примере синтеза СФР появилось в 1957 г. Гальвиноксил, названный так по имени его открывателя, впервые был синтезирован Гэлвином Коппингером при действии $K_3[Fe(CN)_6]_{\text{водн}}$ или PbO_2 на бис-(2,6-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)метан в диэтиловом эфире или изооктане (Схема 1).

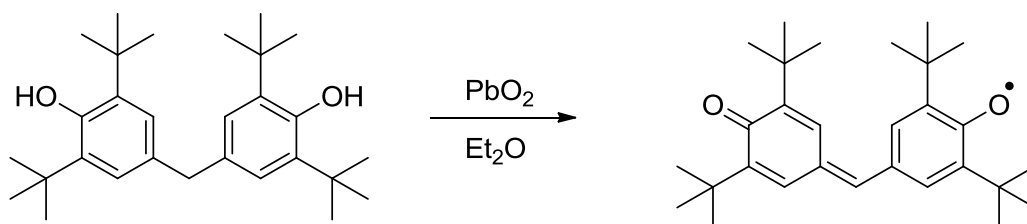


Схема 1

Вещество представляет собой синие кристаллы с т. пл. 153°C , легко растворимые в орг. растворителях. Радикал парамагнитен в широком интервале температур. Оба фенильных кольца в молекуле феноксила эквивалентны, длина связей С-О 0,127 нм. Спектр ЭПР (две группы по 5 линий) гальвиноксила характеризуется константами сверхтонкого взаимодействия $A^1_H = 0,57 \text{ мТ}$ и $A^2_H = 0,14 \text{ мТ}$ ³⁷.

Исходный бисфенол образуется при взаимодействии муравьиного альдегида и 2,6-ди-*трет*-бутилфенола в присутствии щелочи. Было показано, что в зависимости от спирта, в котором протекает реакция, возможно образование различных продуктов³⁸ (Схема 2).

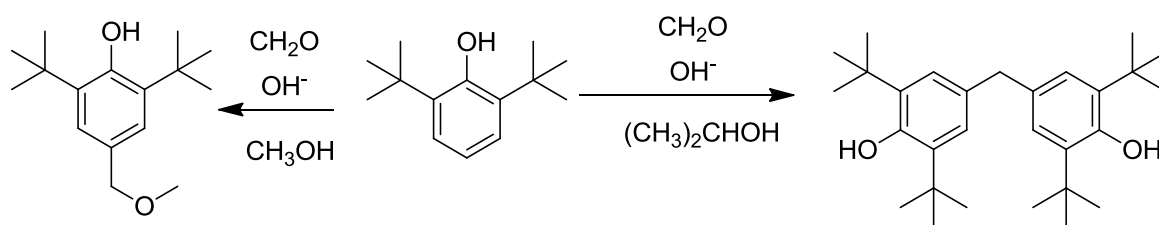


Схема 2

Замещенный по sp^2 -атому углерода алкилиденового фрагмента еще одним ди-*трет*-бутилфенольным остатком, дирадикал Янга был получен окислением продуктов конденсации 2,6-ди-*трет*-бутилфенола и 2,6,8',5'-тетра-*трет*-бутил-4'-гидроксифенил-4-метилен-2,6-циклогексадиен-1-она в смеси серной и уксусной кислот. Используя эквивалентное количество гексацианоферрата(III) калия, авторам удалось получить дирадикал, который был далее перекристаллизован из бензола и представлял собой высокоплавкие (280°C) темно-фиолетовые призматические кристаллы с металлическим блеском³⁹ (Схема 3).

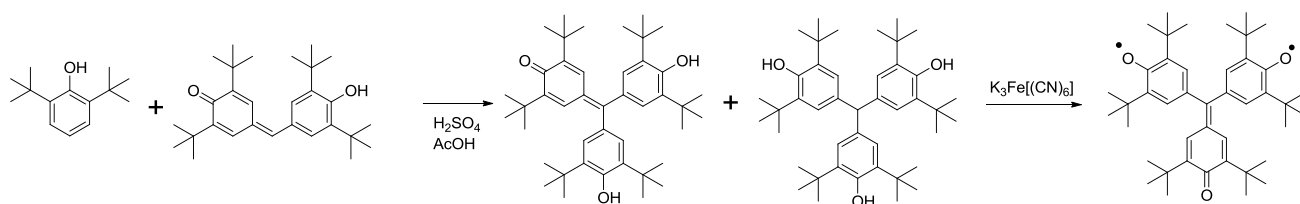


Схема 3

Были проведены расчеты МО ЛКАО⁴⁰, в которых предсказанное триплетное состояние согласуется с экспериментальными данными, подробно изучены ЭПР-спектры дейтерированных аналогов в замороженном толуоле⁴¹.

Бисгальвиноксил был получен в три стадии⁴² (Схема 4). На первой, бисфенол был вовлечен во взаимодействие с бромом в бензоле. Без выделения продукта, смесь обрабатывалась водным кислым раствором SnCl₂. В результате был получен красный бисхинонметид с выходом 45%. При его дальнейшем окислении в эфире с помощью водного щелочного раствора K₃[Fe(CN)₆] и концентрирования в атмосфере азота было получено темное кристаллическое вещество с металлическим блеском, бисгальвиноксил.

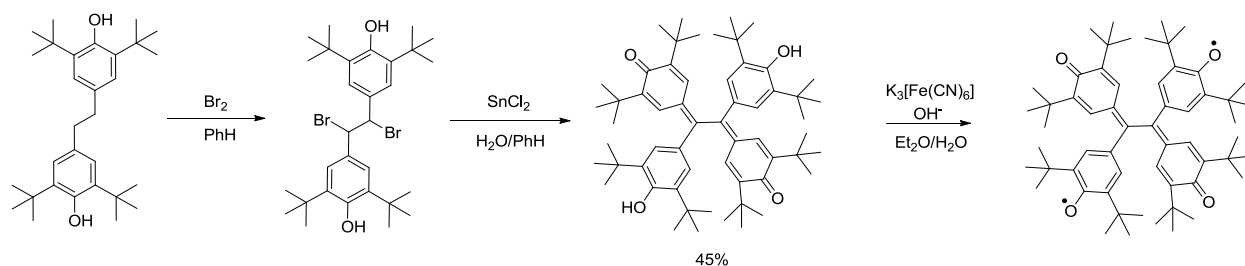


Схема 4

1.2.2 Феноксилы, сопряженные с ароматической системой

Группой ученых из Японии был получен гальвиноксил, включающий в себя краун-эфирный фрагмент⁴³ (схема 5). Исходный реагент - 4'-формилбензо-15-краун-5 был синтезирован по методу Унгаро⁴⁴. Его дальнейшая конденсация с 2,6-ди-*трет*-бутилфенолом в этанольном растворе КОН при 30°C в атмосфере азота, протекала при перемешивании реакционной смеси в течение 5 дней. Окисление промежуточного фенола до радикала осуществляли в смеси диэтилового эфира с щелочным водным раствором $K_3[Fe(CN)_6]$ в атмосфере азота, контролируя температуру в интервале 0-5°C (Схема 5).

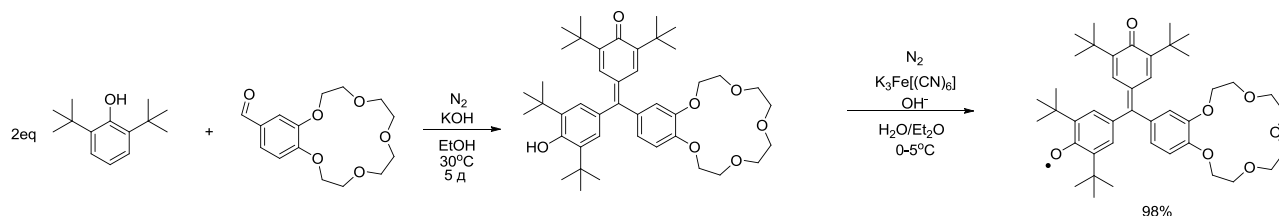


Схема 5

С помощью ЭПР-спектроскопии было изучено образование комплексов между спин-меченым краун-эфиром и тиоционатом щелочного металла. Типичный триплетный вид сигнала в спектре ЭПР наблюдался при записи комплекса с калием в матрице этанола, при 77 К. Это свидетельствовало об образовании комплекса (1:2) между KNCS и радикалом. В случае же натриевого комплекса наблюдалась симметричная одиночная линия, что предполагало формирование комплекса с соотношением 1:1 между NaNCS и полученным гальвиноксидом. Сигнал ЭПР свободного от ионов металла краун-гальвиноксила

представляет собой квинтет четырех эквивалентных атомов водорода находящихся в *мета*-положении; $A^M_{\text{H}} = 0,127 \pm 0,04$ мТ, $g_{\text{iso}} = 2,00431 \pm 0,00003$.

Позднее этой же группой ученых была опубликована похожая работа по синтезу и исследованию свойств СФР с бензо-15-краун-5 группой⁴⁵ (Схема 6).

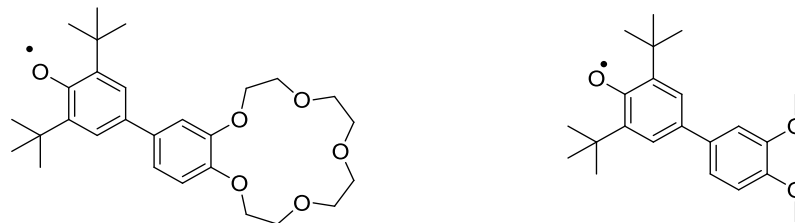


Схема 6

Исследования оказались аналогичными вышеописанным. К ионам металлов, входящих в комплекс, добавились ионы рубидия, цезия, лития. Также был синтезирован стабильный феноксил, сопряженный с фрагментом вератрола.

Связанный с кораннуленом предшественник феноксильного радикала получают с помощью кросс-сочетания по реакции Сузуки⁴⁶. Гидроксильную функцию бромфенола при этом защищают с помощью MOM-группировки. После сочетания метилоксиметильная защита снимается в кислотнo-катализируемых условиях, а продукт был окислен до целевого радикала диоксидом свинца(IV) в хлористом метиле (Схема XX). Кристаллизацией были выделены черные пластинки радикала. В твердом состоянии при -30°C он оказался стабилен в течение нескольких недель, также была отмечена его исключительная устойчивость в дегазированных растворах.

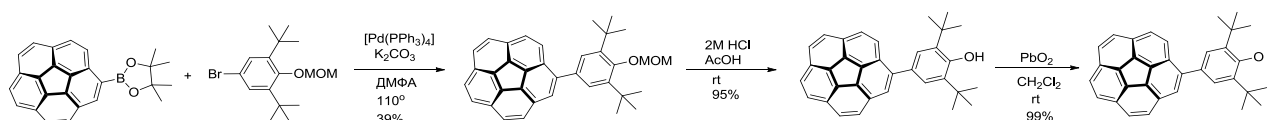


Схема 7

Данная работа получила продолжение и в 2010 г. этой же группой авторов было опубликовано исследование, в котором кораннулен был связан уже с двумя феноксильными группами⁴⁷. Подход к синтезу дирадикала был весьма схож с предыдущим примером, с тем исключением, что в сочетании Сузуки была

задействована защищенная MOM арилборная кислота, а в качестве реагента было взято дибромпроизводное кораннулена (Схема 8).

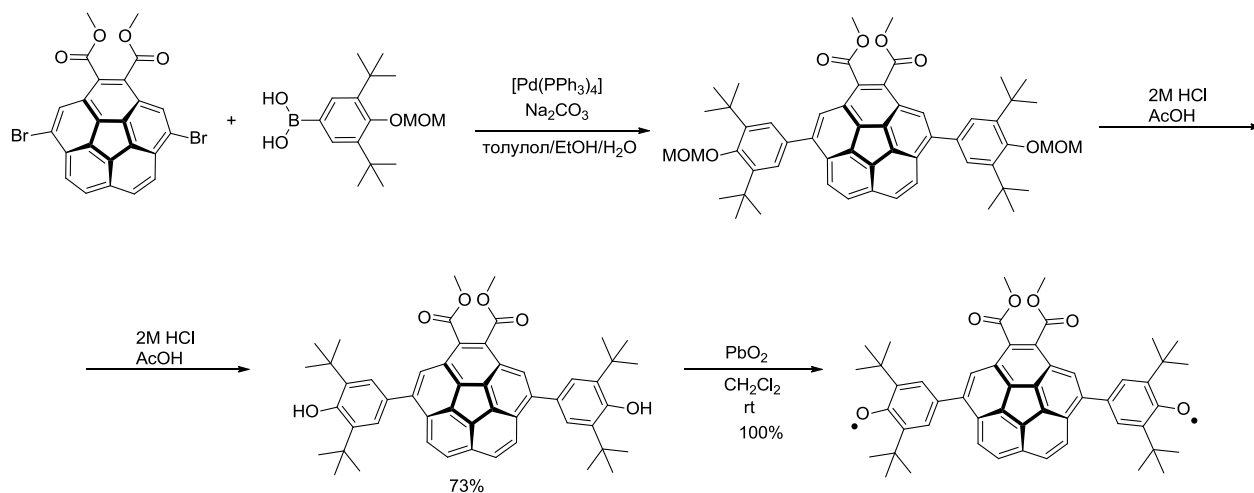


Схема 8

Для полученного дирадикала авторы приводят ряд резонансных структур (Схема 9).

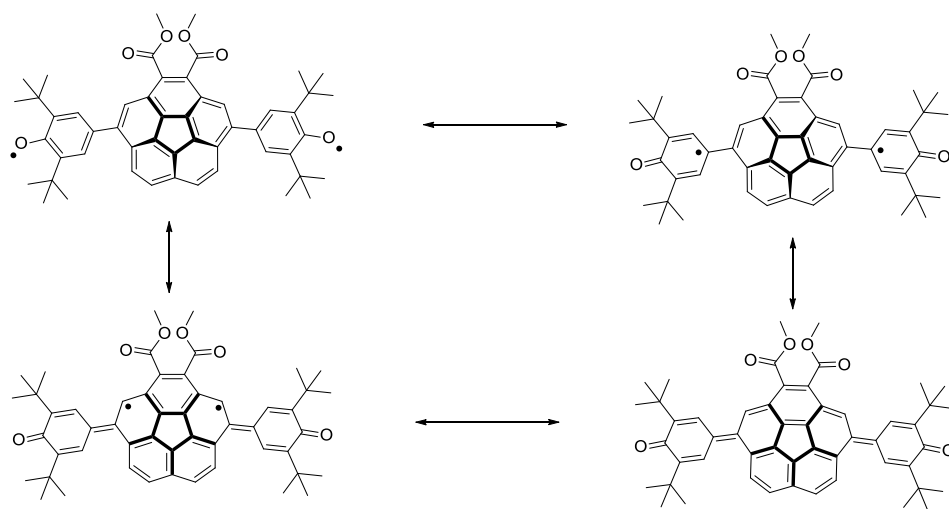


Схема 9

Был проведен тщательный анализ распределения электронной плотности в дирадикале. Экспериментальные данные сравнивались с различными расчетными данными (DFT, ЭПР и др). Также были измерены длины связей в кристалле. По

своей кинетической устойчивости дирадикал соответствовал монарадикалу, который был описан выше.

Был предложен оригинальный метод получения сопряженного радикала на основе 3,5-ди-*трет*-бутил-[1,1'-бисфенил]-4-ола (Схема 10). Депротонированный с помощью бутиллития на первой стадии фенол ввели в конденсацию с оксалилхлоридом. После перекристаллизации из пентана, полученный моноэфир подвергали фотохимическому облучению с помощью ксеноновой лампы (1000 W) в обескислороженном бензоле. Наблюдалось появление устойчивого спектра ЭПР, а также изменение цвета образцов. Предположительно, фотолиз инициировал начальное расщепление связи C-Cl, после чего происходила быстрая потеря двух молекул монооксида углерода, движущая сила продукта термодинамического контроля, благоприятствующая образованию арилоксильных радикалов. Авторы утверждают, что их метод позволяет проводить генерирование радикалов в жестких матричных условиях (например, при 77К в замороженных бензольных матрицах)⁴⁸.

Впервые же этот радикал был получен окислением соответствующего фенола с помощью $K_3[Fe(CN)_6]$ Е. Мюллером в 1959 г.⁴⁹.

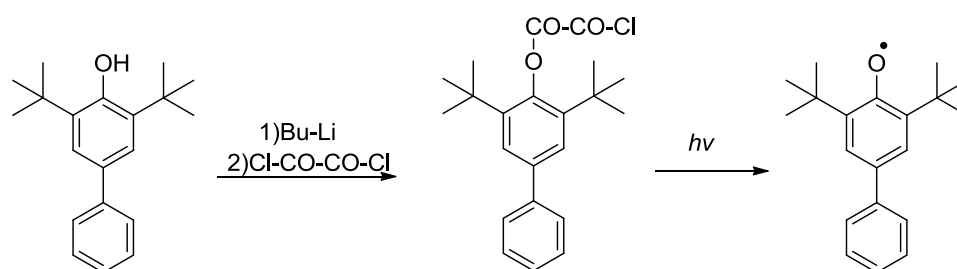


Схема 10

Окисление сопряженных бисфенолов оксидом свинца (IV) в толуоле или в двухфазной системе толуол/водно-щелочной раствор $K_3[Fe(CN)_6]$, приводит к получению дирадикалов⁵⁰. Генерирование последних проводили в ампуле ЭПР-спектрометра в атмосфере аргона через образование промежуточных монарадикалов. В кристаллическом виде целевые дирадикалы также были

получены окислением толуольного раствора бисфенола водным раствором свежеприготовленного гексацианоферрата калия в инертной атмосфере, выходы выделенных порошкообразных веществ составили 83-92%. Изменение количества фениленовых линкеров и использование в качестве латеральных заместителей объемных *трет*-бутильных групп, позволяло исследователям надеяться на закручивание планарной плоскости в спиралеобразную форму, и, как следствие, на уменьшение (или прерывание) сопряжения между концевыми феноксильными фрагментами для минимизации вклада диамагнитной хиноидной структуры (Схема 11).

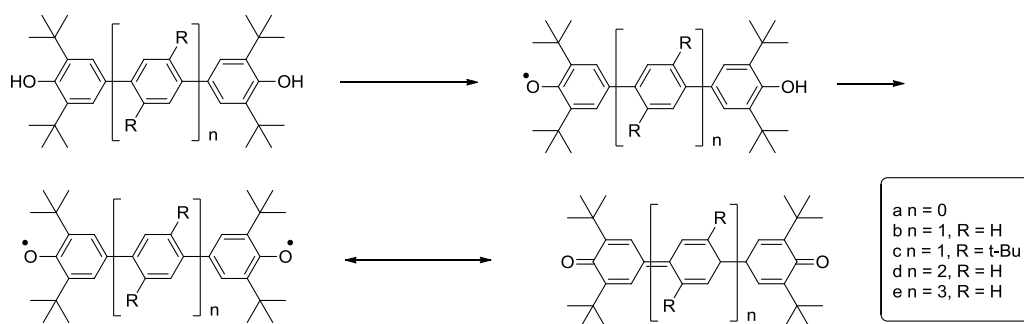


Схема 11

Исходные бисфенолы были получены кросс-сочетанием по реакции Сузуки. Так, смесь 3,5-ди-*трет*-бутил-4-(триметилсилилокси)фенилборной кислоты и соответствующего дибромбензола кипятили с обратным холодильником при 100°C в двухфазной системе вода-толуол в присутствии основания. Далее в кислотнo-катализируемых условиях была снята защита (Схема 12). После подтверждения структуры бисфенолов спектральными методами, они были окислены до дирадикалов.

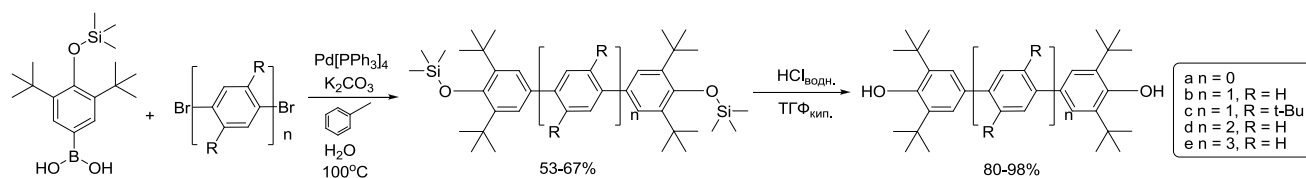


Схема 12

В 2014 г. была опубликована работа, где был описан метод получения в индивидуальном виде и характеристика радикала с нитрогруппой в качестве заместителя⁵¹. Так, в результате оригинальной реакции ароматического нуклеофильного замещения (S_N^{Ar}) атома хлора в 4-хлорбензоле, под действием имеющего нуклеофильную природу карбанионного интермедиата, образующегося при обработке поташом 2,6-ди-*трет*-бутилфенола (Схема 13), был получен несимметричный бифенил (Схема 14).

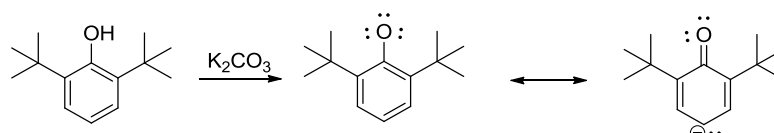


Схема 13

Финальное окисление осуществляли взаимодействием либо 2,4,6-ди-*трет*-бутилфеноксилем, либо же растворенный в бензоле бифенилнитрофенол обрабатывали водным раствором гидроксида натрия и гексацианоферрата калия⁵². Кристаллизацией из пентана при -30°C были получены черные кристаллы высокой чистоты, структуру которых удалось подтвердить методом РСА. Авторы отмечают, что полученный СФР можно использовать в качестве очень сильного акцептора водорода, с тем, чтобы изучать реакции с его переносом.

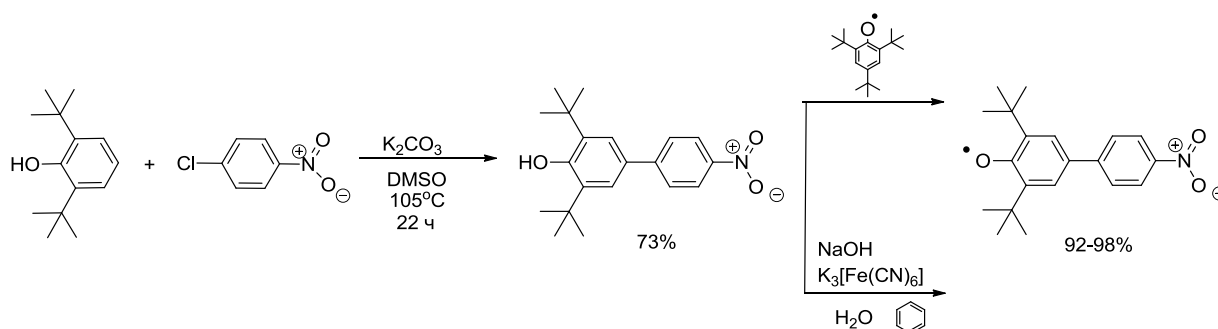


Схема 14

Методом кросс-сочетания триарил-1,3,5-триборана (полученного взаимодействием бромпроизводного стерически затрудненного фенола с триизопропилборатом) с бромпроизводным арил-*трет*-бутилгидроксиламина был синтезирован весьма интересный гетеродирадикал (Схема 15), обменное

взаимодействие в котором между 2 типами парамагнитных юнитов оказалось температурно-зависимым и обратимым (в интервале от 0°C до 50°C). На основании этого была предположена сильная зависимость величины внутримолекулярного обмена от конформационных эффектов⁵³.

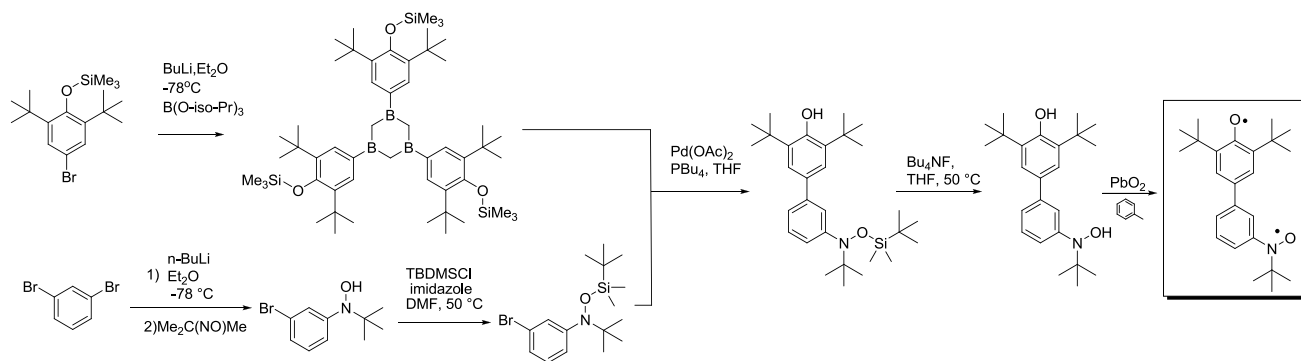


Схема 15

Сообщалось, что конденсация 4-ацетил-2,6-ди-*трет*-бутилфенола в присутствии HCl в абсолютном этаноле приводит к получению ранее неизвестного 1,3,5-трис(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)-бензола, хотя и с небольшим выходом. Окисление трисфенола, в зависимости от количества окислителя (PbO₂), в бензоле или толуоле позволяет получить стабильные моно-, ди- и трирадикалы^{54, 55, 56} (схема 16).

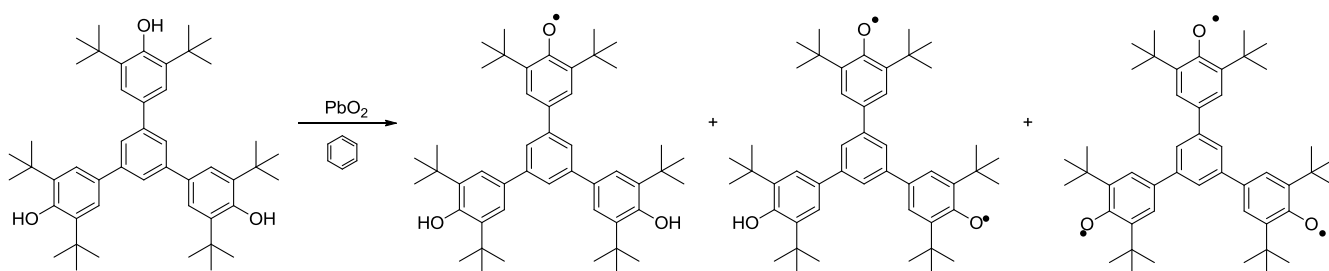


Схема 16

Была опубликована работа исследователей, в которой взаимодействием *изо*-фталевого альдегида и 2,6-ди-*трет*-бутилфенола в спиртово-щелочной среде был получен тетрафенол. Окисление последнего с помощью диоксида свинца (IV) в тетрагидрофуране привело к бисгальвиноксилу, парамагнитные фрагменты которого соединены *мета*-фениленовым линкером (Схема 17).

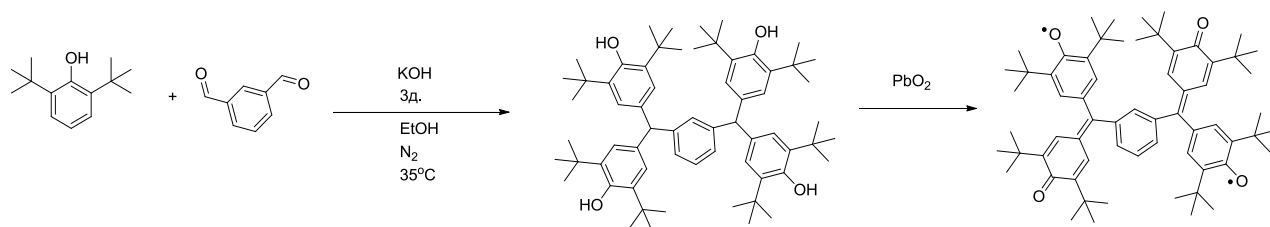


Схема 17

В дальнейшем разными группами исследователей были получены аналоги данных радикалов и изучены их свойства^{57, 58, 59, 60, 61}.

1.2.3 СФР на основе поли- и олигомерных молекул

Основываясь на опыте генерирования ароксильных радикалов при фотохимическом разложении соответствующих эфиров щавелевой кислоты^{62, 63, 64, 65} (Схема 18), японские ученые осуществили цепь превращений, включающих трансформацию метильной группы в арене в винильную посредством реакции Виттига, получив в результате сопряженную полирадикальную молекулу с ферромагнитными свойствами⁶⁶ (Схема 19).

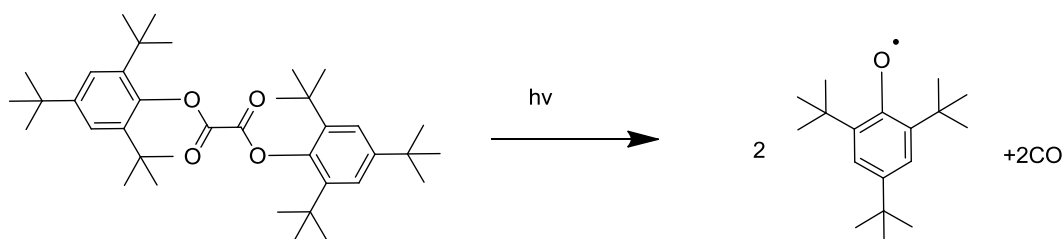


Схема 18

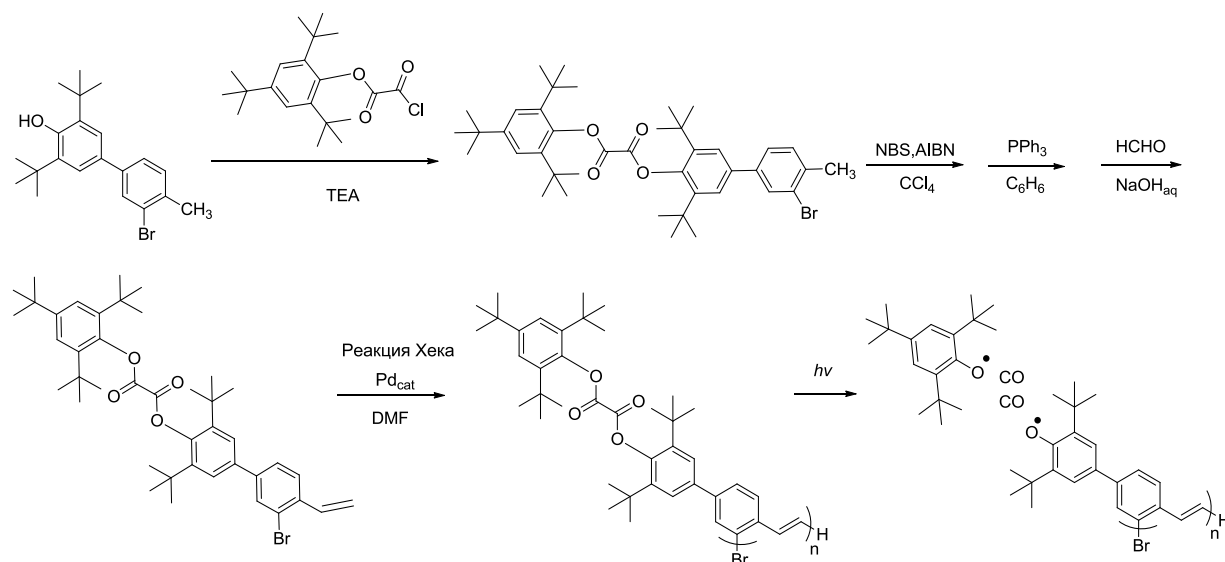


Схема 19

С той же целью, для получения магнитных полностью органических материалов были сконструированы гетерорадикальные полидендримеры, в которых феноксильные концевые фрагменты были соединены между собой тритильными мостиками⁶⁷. На пути к дендримерным молекулам была реализована следующая последовательность реакций (Схема 20).

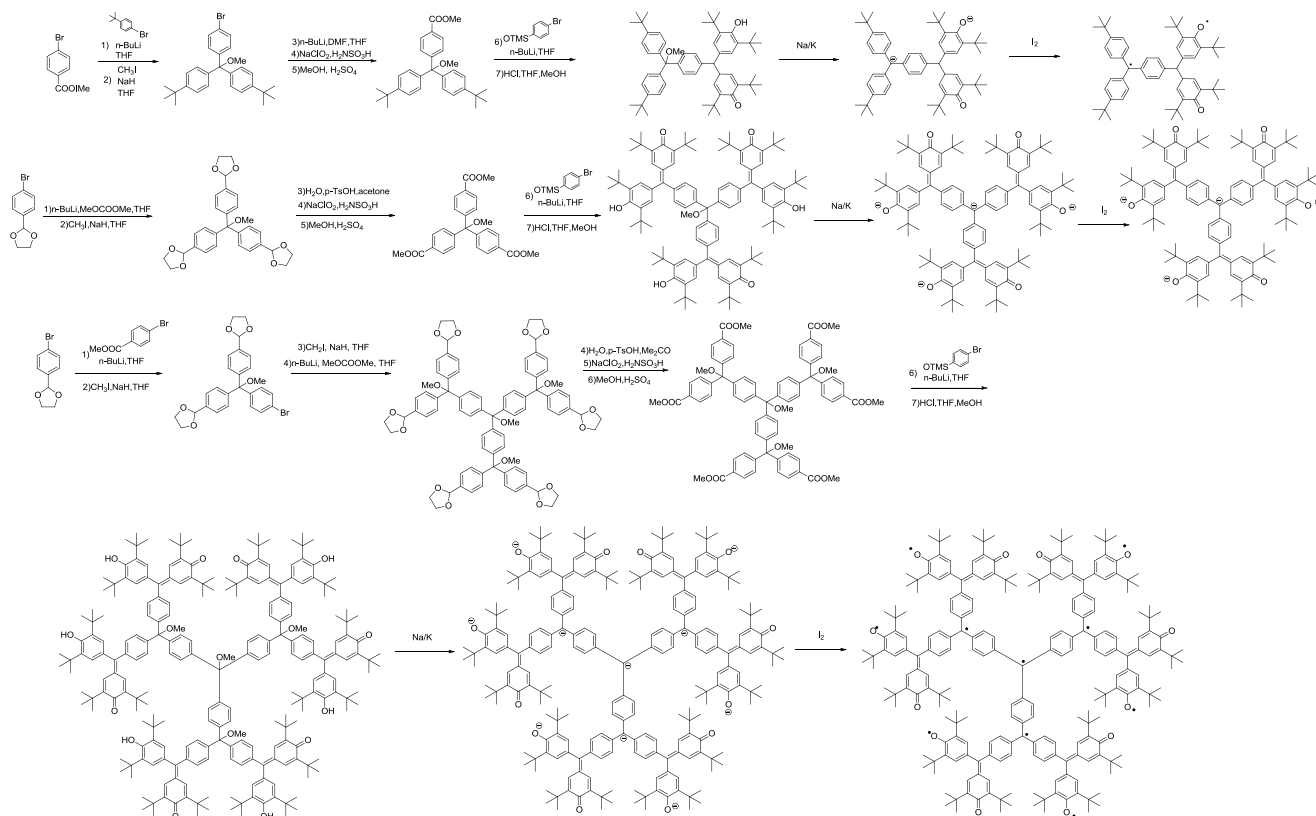


Схема 20

Сопряженные полимеры и олигомеры с гальвиноксильными группами были получены с помощью реакций кросс-сочетания Хека-Соногашеры, катализируемых соединениями палладия и меди⁶⁸. Полученные красные кристаллы промежуточного бисхинона-бисфенола были подвергнуты окислению диоксидом марганца (IV) в хлористом метиле, при этом дирадикал был выделен в виде коричневого порошка с выходом 96% (Схема 21).

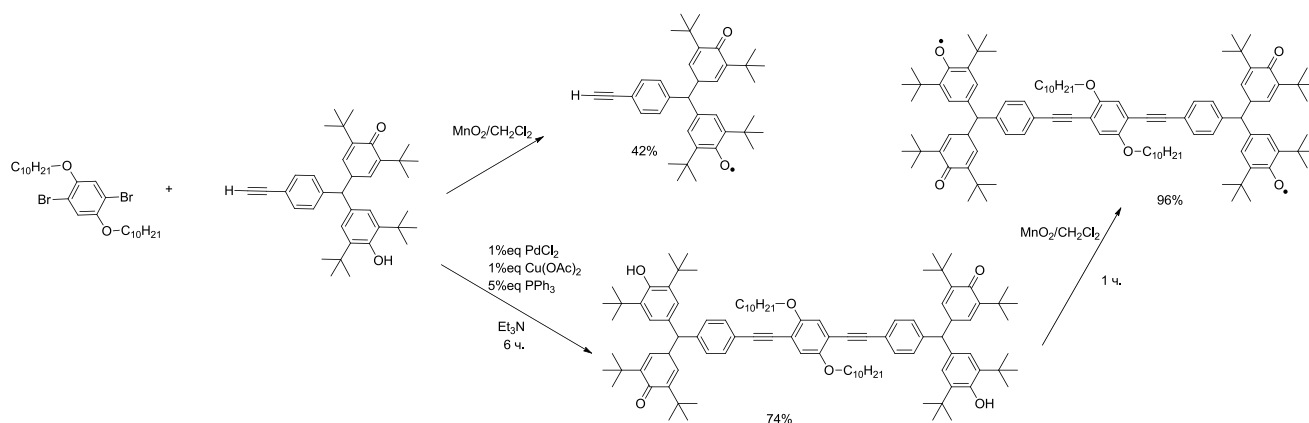


Схема 21

Измерения магнитной восприимчивости в линейных молекулах сопряженных радикалов привели к обнаружению слабых антиферромагнитных свойств. Неожиданно низкая величина этого эффекта была объяснена, главным образом, наличием внутримолекулярного взаимодействия в пространстве между массивными боковыми радикальными группами и непланарным полиеновым остовом. Иначе ситуация выглядела, когда вместо *n*-дибромбензола, был использован *m*-дибромбензол (Схема 22).

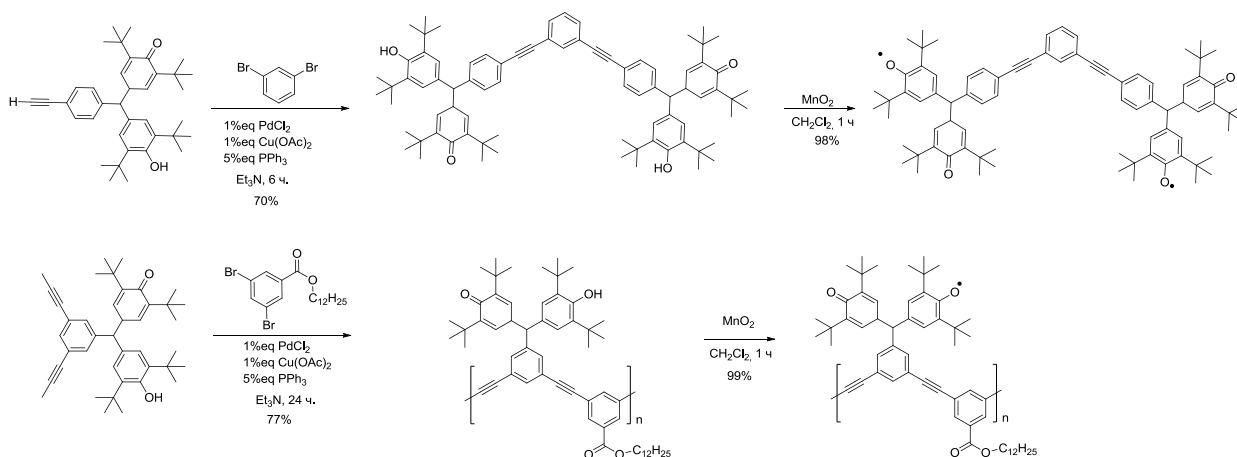


Схема 22

Взаимодействие гальвиноксильных групп через *мета*-топологичную связь фениленового линкера позволило обнаружить в продукте окисления уже ферромагнитные свойства. Так, в частности, были получены коричневые порошки ди- и полирадикала.

1.2.4 Поликонденсированные ароматические системы

Сравнительно недавно стали появляться работы по синтезу радикалов, в которых феноксильный фрагмент является частью поликонденсированной системы⁶⁹. Так, обработкой пирена *трет*-бутилхлоридом в присутствии кислоты Льюиса, было синтезировано алкилированное производное. Бромирование в ароматическое кольцо и последующее взаимодействие с метилатом натрия, позволило получить метоксипирен. После превращения его в фенол, последний был окислен до радикала диоксидом свинца(IV) (Схема 23).

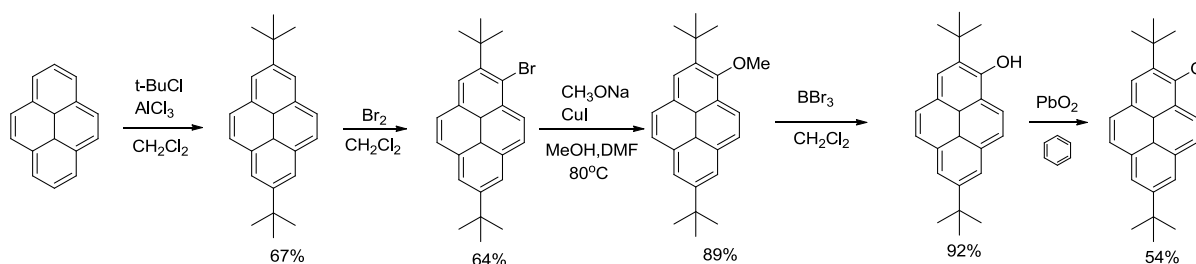


Схема 23

В 9 стадий был синтезирован трехъядерный феноксильный радикал (диоксафеналенил) на основе коммерчески доступного 3,6,8-три-*трет*-бутил-2,7-ди-метоксипроизводного нафталина⁷⁰ (Схема 24).

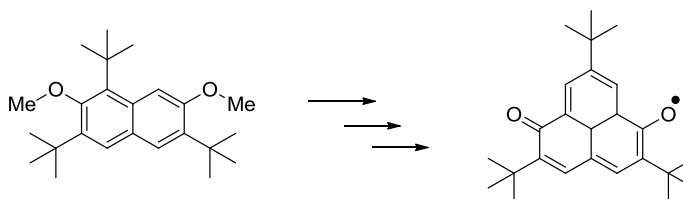


Схема 24

Такой новый тип стабильного радикала был использован впоследствии как основа для получения донорно-акцепторной системы (акцептор - фенокисьная группа, донор – тетратиофульвален, TTF)⁷¹. Данный ансамбль в настоящее время получил устойчивое название "диада" (A-D). В зависимости от условий (давление, растворитель, температура, свет, концентрация и пр.), парамагнитный центр с различной долей вероятности может локализоваться как на донорной, так и на акцепторной частях диады (Схема 25).

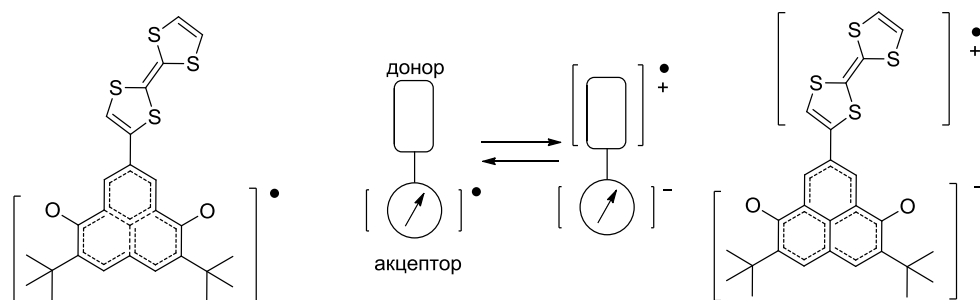


Схема 25

Синтетическая схема получения этого донорно-акцепторного радикала выглядит следующим образом (Схема 26):

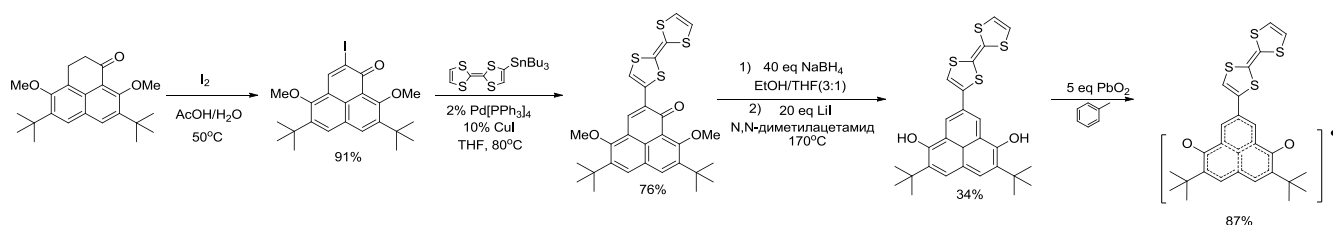


Схема 26

После иодирования исходного дигидрофенантренона, получившийся продукт вовлекают в реакцию кросс-сочетания Штилле с оловопроизводным тетратиофульвалена. Далее гидрируют аддукт до дифенола, гидроксильные группы окисляют до целевого радикала. Его свойства подробно изучаются⁷².

1.2.5 Феноксилы, связанные с гетероциклами.

В последнее время достаточно широкое распространение получили радикалы, где феноксильный фрагмент связан с гетероциклом, для которого характерно образование межмолекулярных водородных связей⁷³. Так, например, 1,2-фенилендиамин вовлекался в реакцию конденсации с ди-*трет*-бутилгидроксibenзальдегидом в среде этанола. Кристаллизованный из диметилформамида полученный бензимидазолфенол был окислен в атмосфере аргона в Et₂O или ДМСО с помощью диоксида свинца (IV) до 4-(1*H*-бензимидазол-2-ил)-2,6-ди-*трет*-бутилфеноксила и 4-(1*H*-5,6-диметилбензимидазол-2-ил)-2,6-ди-*трет*-бутил-феноксильных радикалов соответственно (Схема 27). Данные радикалы имеют ярко-выраженную окраску от лазурного до цвета индиго (в зависимости от концентрации и выбранного растворителя) и достаточно стабильны, чтобы сохранять цвет в течение нескольких недель в твердом состоянии на воздухе. Проблемой их идентификации стало то, что по-видимому можно объяснить эффектом растворителя. Так, было установлено, что наибольшей стабильностью на воздухе обладают порошки радикала, переосажденные водой из растворов ДМСО. Попытки удаления остаточного диметилсульфоксида приводили к разрушению образца и потере парамагнитности. Это же явилось причиной и отсутствия корректного элементного анализа, постоянно обнаруживавшего содержание растворителя от 5 до 15% (установлено по содержанию серы). Более того, в ИК-спектрах полученных радикалов присутствовала полоса средней интенсивности в районе 1730 см⁻¹, наличие которой авторы связывали со вкладом резонансной формы феноксила, включающей семихиноновую структуру с *C*-центрированным неспаренным электроном. Авторам статьи не удалось вырастить кристалл для проведения РСА, поэтому вопрос о природе полученных радикалов остается открытым. Профессор Лахти и сотр. предположили, что наличие развитой системы водородных связей между молекулами радикала может оказаться перспективным фактором для использования данных структур в качестве

молекулярных 2D- и 3D-магнитных материалов. Экспериментальные исследования ЭПР показывают, что димеризация радикалов практически минимизирована. Так, ЭПР-спектры отчетливо демонстрируют заметную делокализацию спиновой плотности неспаренного электрона на шестичленном кольце бензимидазола.

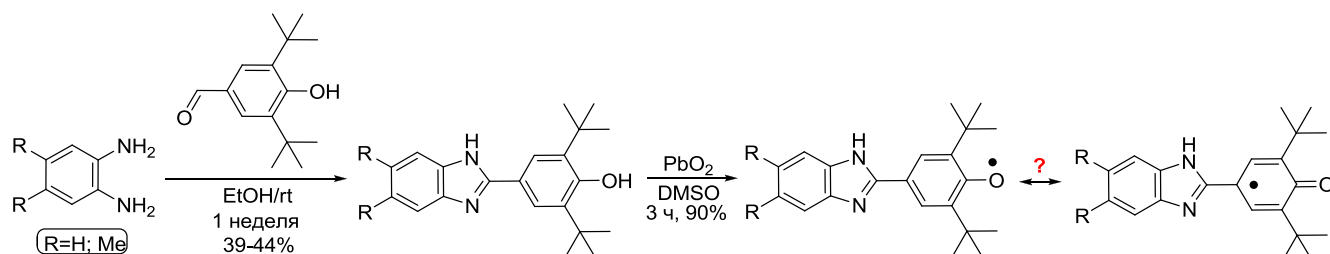


Схема 27

Этими же авторами был осуществлен синтез феноксильных радикалов, связанных и с другими типами гетероциклов. На этот раз для получения парамагнитных соединений с межмолекулярными водородными связями, основной реакцией послужила не конденсация диаминa с альдегидом, а кросс – сочетание по типу реакции Сузуки – Мияура⁷⁴ (Схема 28).

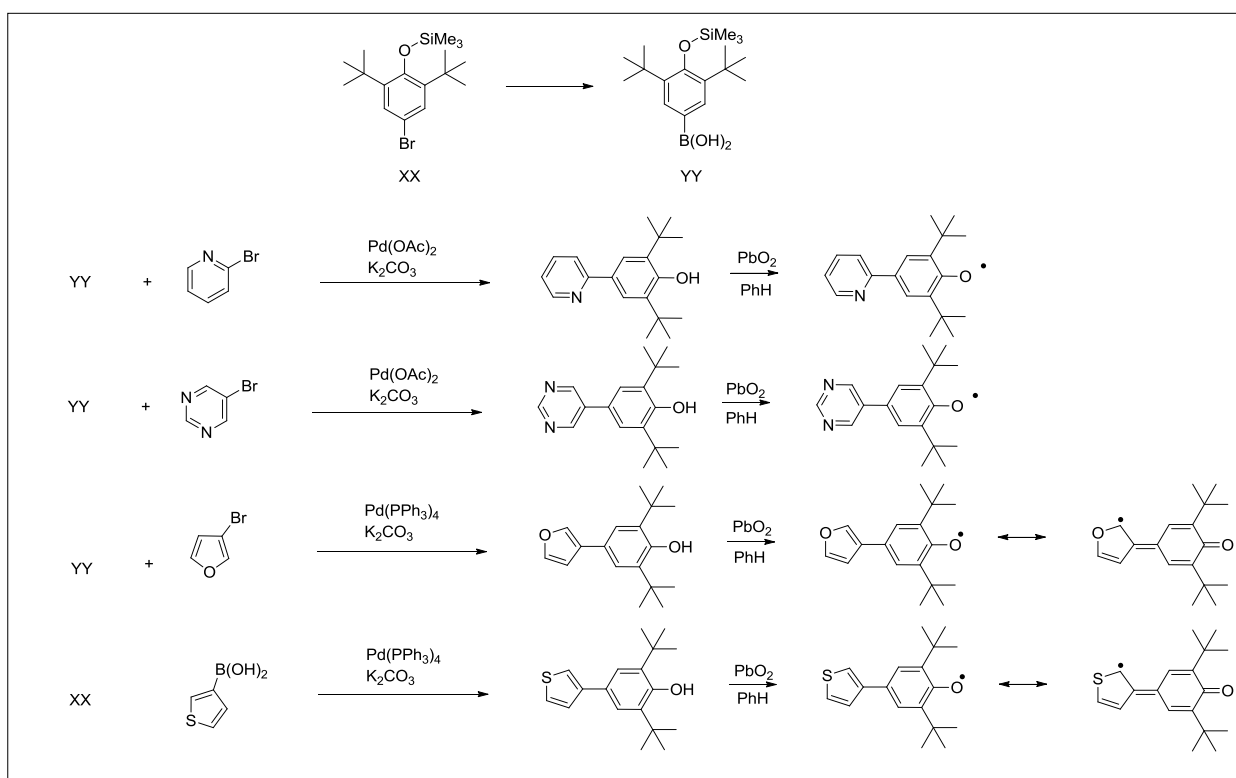


Схема 28

Исходная арилборная кислота была получена из соответствующего бромпроизводного последовательной обработкой BuLi и B(OMe)₃ в смеси тетраметиленамина - тетрагидрофурана при температуре -78°C⁷⁵. Ацетатом палладия катализировали сочетание арилборной кислоты с бромпроизводными пиридина. Для реакции борной кислоты с бромпроизводным фурана в качестве катализатора используют тетракис(трифенилфосфин)палладий. Его же используют для получения тиофенилфенола, однако, в этом случае компоненты реакции выступают в обратных ролях. Так, остаток борной кислоты соединен с тиофенильной частью, которая реагирует с бромфенолом. Все аддукты - фенолы были окислены до соответствующих радикалов с помощью свежеприготовленного оксида свинца (IV). Растворы быстро окислялись и окрашивались в характерный для феноксильных цвет. В индивидуальном виде радикалы выделены не были, так как не являлись устойчивыми при концентрировании. Примечательным в этой работе является установление факта, что сопряженные феноксилы могут существовать в различных резонансных формах. Так, анализ спектров ЭПР показал, что шестичленные азотсодержащие соединения, в основном, феноксилы. Фурильный и тиофенильный радикалы существуют преимущественно в форме хинонов, где электронная плотность сконцентрирована на атоме углерода между гетероатомом и связью с фенолом (Рисунок 1).

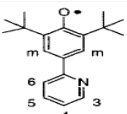
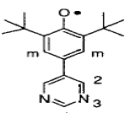
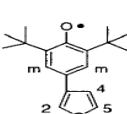
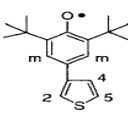
	$a(m) = 1.8 \text{ G}$ $a(N) = 1.4 \text{ G}$ $a(3,5) = 0.5-0.6 \text{ G}$ $a(4,6) = 1.9-2.1 \text{ G}$	$[a(m) = -1.1 \text{ G}]$ $a(N) = -1.0 \text{ G}$ $a(3,5) = -0.3, -0.4 \text{ G}$ $a(4,6) = 1.7, 2.0 \text{ G}$
	$a(m) = 1.8 \text{ G}$ $a(N) = 0.5 \text{ G}$ $a(2) = 1.6 \text{ G}$ $a(4) = 1.8 \text{ G}$	$[a(m) = -1.1 \text{ G}]$ $a(N) = -0.3 \text{ G}$ $a(2) = 1.2 \text{ G}$ $a(4) = 1.5 \text{ G}$
	$a(m) = 1.6 \text{ G}$ $a(2) = 4.2 \text{ G}$ $a(4) = 0.6 \text{ G}$ $a(5) = 0.2 \text{ G}$	$[a(m) = -0.9 \text{ G}]$ $a(2) = 3.8 \text{ G}$ $a(4) = 0.4 \text{ G}$ $a(5) = 0.2 \text{ G}$
	$a(m) = 1.6 \text{ G}$ $a(2) = 3.3 \text{ G}$ $a(4) = 0.8 \text{ G}$ $a(5) = 0.3 \text{ G}$	$[a(m) = -1.4 \text{ G}]$ $a(2) = 3.8 \text{ G}$ $a(4) = 0.8 \text{ G}$ $a(5) = -0.2 \text{ G}$

Рисунок 1. Величины констант СТВ в спектрах ЭПР СФР, сопряженных с гетероциклами.

Электрохимическое окисление диалкилимидазол-2-илфенола в дегазированном CH_2Cl_2 с добавлением $\text{Bu}_4\text{N}^+(\text{BF}_4)^-$ (электролит) приводит к образованию катион-радикала ⁷⁶. Протон, участвующий в образовании внутримолекулярной водородной связи, делокализован между фенокисильным атомом кислорода и атомом азота гетероцикла (Схема 29).

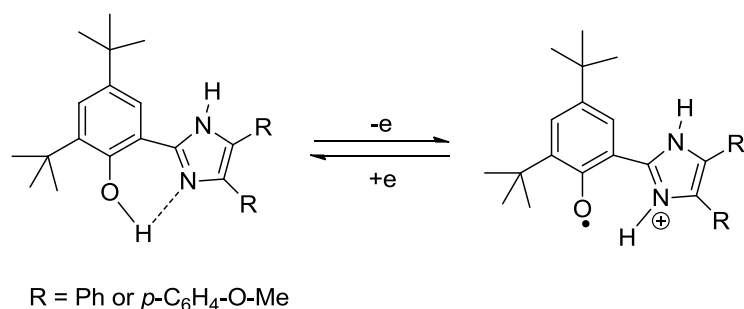


Схема 29

Спектры ЭПР катион-радикалов были зарегистрированы в хлористом метиле при 77 К. Каждый сигнал состоит из одной линии с $g=2.004$ и шириной линии около 10 Гс. Аналогичные результаты были получены и для несопряженных фенолов ^{77, 78, 79, 80}.

Синтезированный конденсацией diketона с ароматическим альдегидом в присутствии ацетата аммония и состоящий из трех основных звеньев (диарилимидазольный фрагмент или бензимидазольный, циклогексадиенон и связывающий их ароматический линкер – фениленовый фрагмент), феноксил-имидазолильный комплекс под действием УФ-излучения способен обратимо образовывать дирадикал, оставаясь при этом единой молекулой ^{81, 82} (схема 30). Линкером в данном случае может выступать как бензольный, так и тиофеновый остаток. На финальной стадии при облучении УФ, бесцветная хиноидная структура диссоциирует, превращаясь в окрашенный дирадикал. При этом его цвет (синий, зеленый, красный, желтый) и время перехода (от наносекунд до

секунд) варьируются в зависимости от природы линкера, что позволяет надеяться на создание принципиально новых светочувствительных материалов для защитных покрытий.

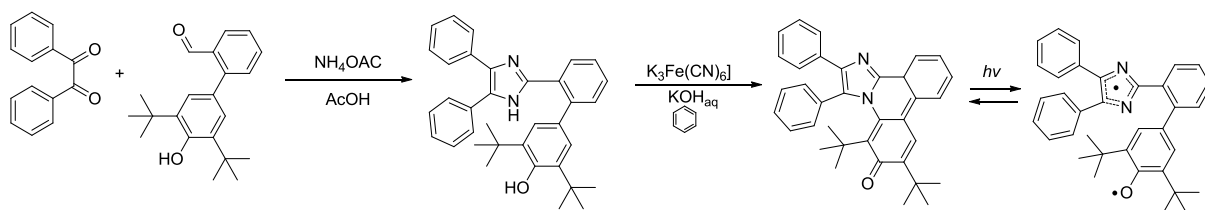


Схема 30

2,3-Бис(гидроксиламино)-2,3-диметилбутан реагирует с ди-*трет*-бутилгидроксibenзальдегидом в среде метанола и присутствии карбоната калия в качестве основания, с образованием тригидроксипроизводного⁸³ (схема 31).

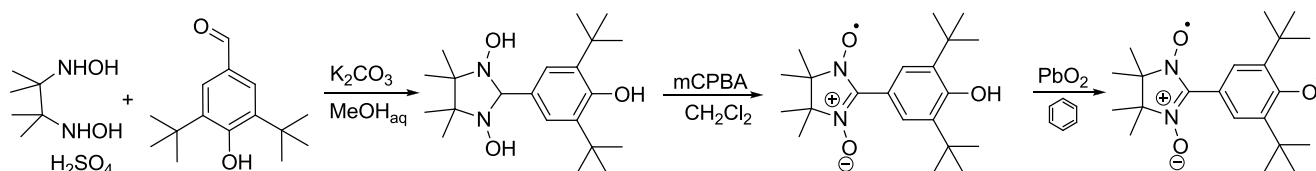


Схема 31

Его селективное окисление позволило получить последовательно моно- и гетеро- дирадикал. Так, имидазолидин был первично окислен *мета*-хлорнадбензойной кислотой в CH_2Cl_2 до нитронил-нитроксильного радикала, ЭПР-спектр которого в толуоле состоит из пяти линий с константой СТВ $A_N=0,74$ мТ (от двух эквивалентных атомов азота). Монорадикал оказался довольно устойчивым соединением (в твердом состоянии он может сохраняться неопределенно долгое время). Его дальнейшее окисление с помощью диоксида свинца (IV) в бензоле привело к получению дирадикала. Авторы утверждают, что дирадикал остается стабильным в растворе в течение нескольких дней, а при осторожном упаривании при низкой температуре можно выделить темно-синий порошок дирадикала. Было предложено использовать его в качестве рН-чувствительного сенсора⁸⁴ (Рис. 2).

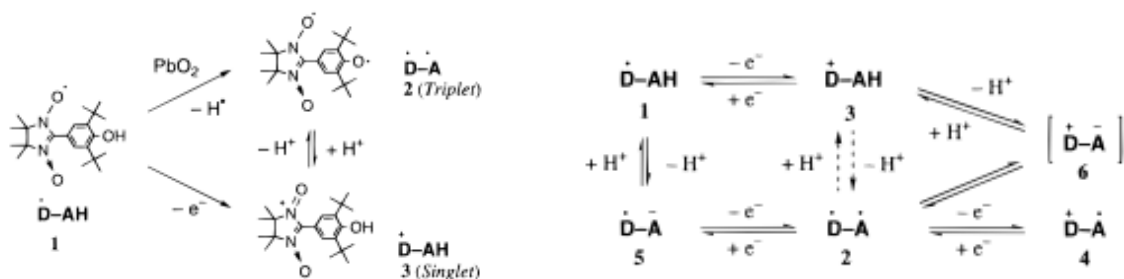


Рисунок 2. Принцип работы рН-сенсора.

Полученный в результате конденсации пиррола с ди-*трет*-бутилгидроксibenзальдегидом, с выходом 13%, тетраис(фенол)порфирин, окисляют далее кислородом в CH_2Cl_2 до радикала^{85, 86} (схема 32). Порфирин — отличный хелатирующий лиганд, способный образовывать комплексы даже с щелочноземельными металлами.

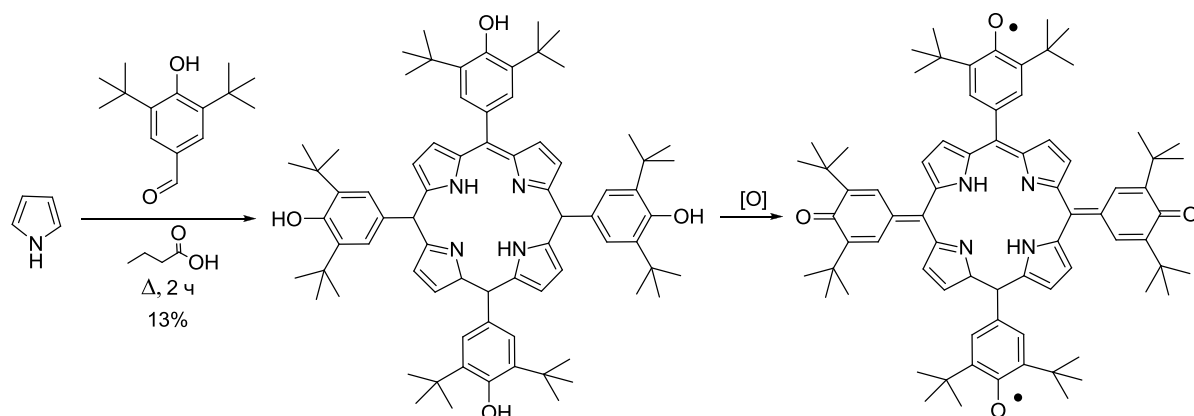


Схема 32

Для синтеза комплексов с благородными металлами через циано- фрагмент, был получен⁸⁷ и охарактеризован феноксильный радикал с нитрильной группой в *пара*-положении (Схема 33).

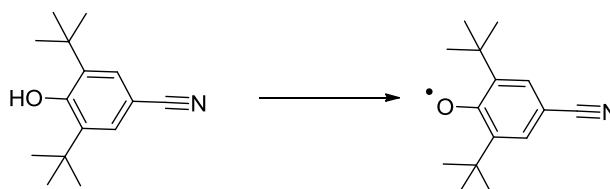


Схема 33

В спектрах ЭПР его комплексов с родием исследователи обнаружили необычные сигналы, отличающиеся от таковых для предшественника, нитрилоароксильного радикала. Оказалось, что в присутствии благородного металла, данный радикал способен претерпевать изменения: а) либо частично димеризоваться до хинонметидной структуры; б) либо тримеризоваться как в симметричный, так и в ассиметричный гетероциклы⁸⁸ (Схема 34).

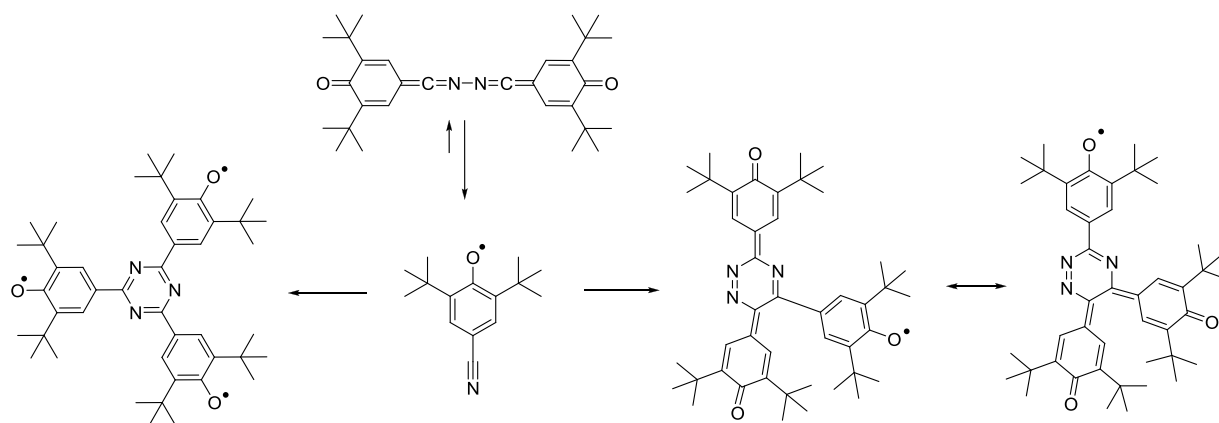


Схема 34

Для изучения магнитных свойств при низкой температуре, в совместном исследовании, учеными из США и Испании был синтезирован феноксильный трирадикал⁸⁹. Линкером между парамагнитными группами выступил триазин.

Стартовым соединением послужил коммерчески доступный ди-*трет*-бутилбромфенол. После защиты фенольной группы, взяв трехкратный избыток продукта, исследователи провели реакцию с цианурхлоридом. После снятия защиты, полученный затрудненный трифенол был окислен до целевого трирадикала (Схема 35). В толуольном растворе зарегистрирован ЭПР-спектр из 18 линий с константой СТВ = 0.9 Гс. В вакууме раствор радикала оказался стабильным более суток, но попытки концентрирования и выделения вещества в твердом виде к успеху не привели.

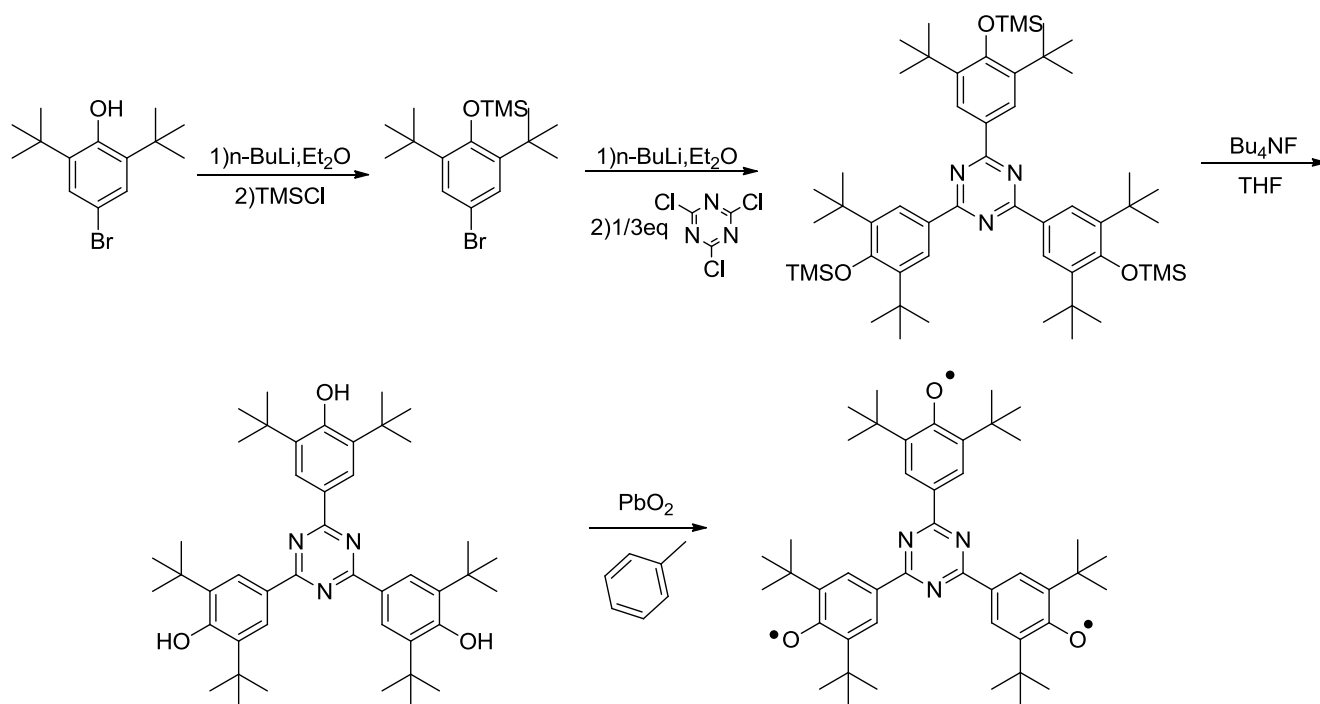


Схема 35

1.2.6 Азоксила

Коппингером была опубликована работа, в которой был описан синтез сходного по строению с гальвиноксидом парамагнитного соединения, фенольные циклы в котором соединяются не через sp^2 -атом углерода, а через sp^2 -атом азота⁹⁰ (Схема 36).

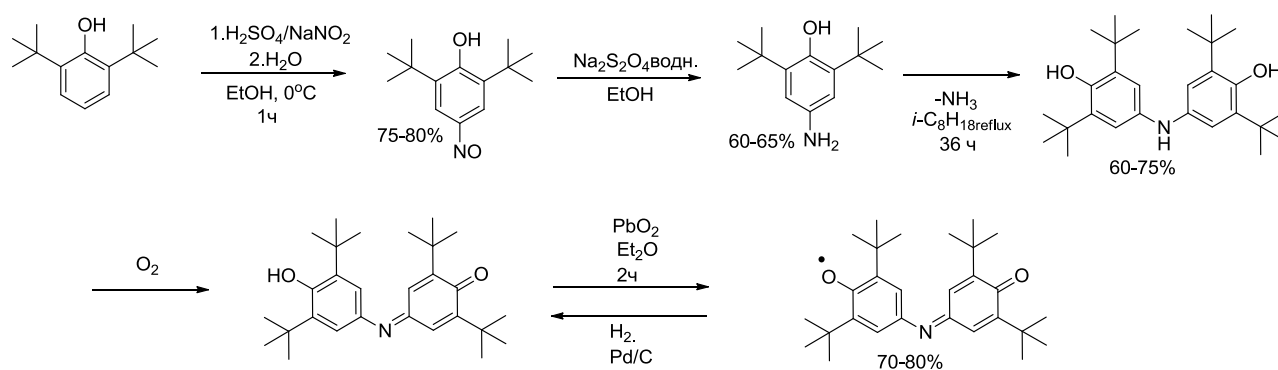


Схема 36

Для синтеза данного соединения, ди-*трет*-бутилфенол был нитрозирован в *n*-положение взаимодействием с нитритом натрия и серной кислотой при температуре 0°C . Полученный нитрозофенол восстанавливался концентрированным раствором гидросульфита натрия до аминапроизводного. Авторы отмечают, что полученный аминофенол легко окисляется в воздушной

атмосфере, поэтому выделение его в индивидуальном виде требует особого внимания. Даже в кристаллическом состоянии из него при стоянии выделяется аммиак, приводя к азодифенолу. Для полной конверсии аминифенол кипятили в изооктане 36 часов до прекращения выделения аммиака в атмосфере азота. Изооктан удаляли до кристаллизации продукта, получив выход 60-77%. Азоксильный радикал был получен в результате окисления дифеноламина с помощью диоксида свинца(IV) в диэтиловом эфире в течение 2 часов. Из ЭПР-спектров азоксильов были найдены константы СТВ на атомах водорода $A_H = 0,113 \pm 0,05$ мТл и на атоме азота $A_N = 0,225 \pm 0,05$ мТл, $g_{iso} = 2,0024 \pm 0,0010$. Позднее появилось множество работ по исследованию данного сопряженного парамагнитного соединения.

В качестве спиновых ловушек было предложено использовать *n*-метил-ди-*трет*-бутилфенол. Его окисление до радикального интермедиата и обработка последнего нитрозоаренами с последующим двухстадийным окислением, позволила зарегистрировать ЭПР-спектры сопряженных с нитронной группой феноксилов⁹¹ (Схема 37).

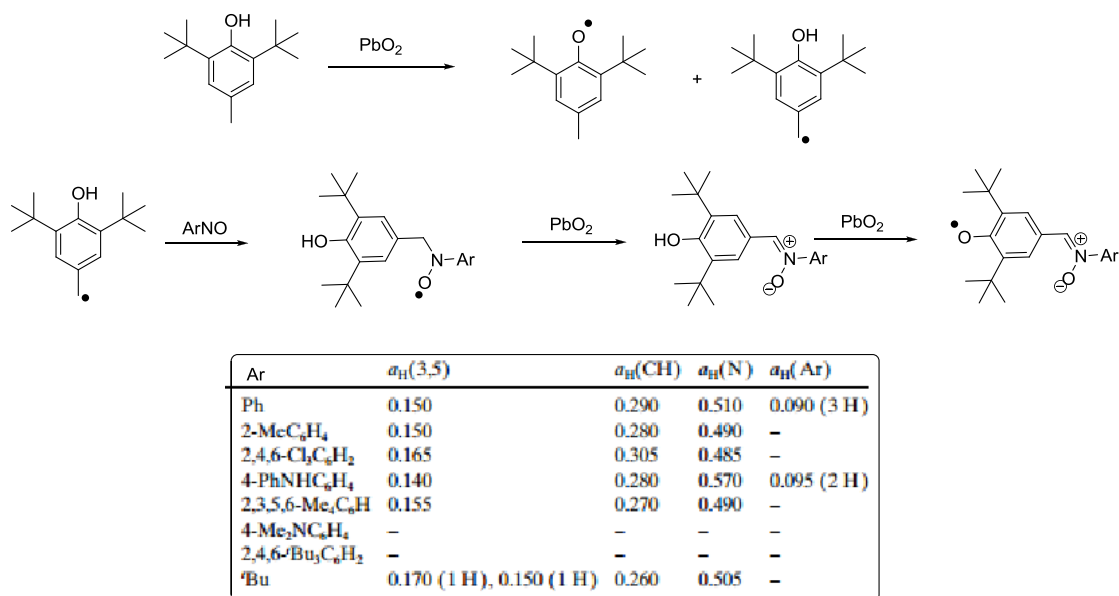


Схема 37

1.2.7 Получение феноксильных радикалов, стабилизированных мезомерными группировками в положениях 2 и 6 бензольного цикла

Весьма интересный, экранированный протонодонорными группами, но тем не менее, весьма устойчивый радикал синтезировали канадские ученые⁹². Взяв за основу *n*-трет-бутилфенол, они осуществили следующую цепь превращений (Схема 38).

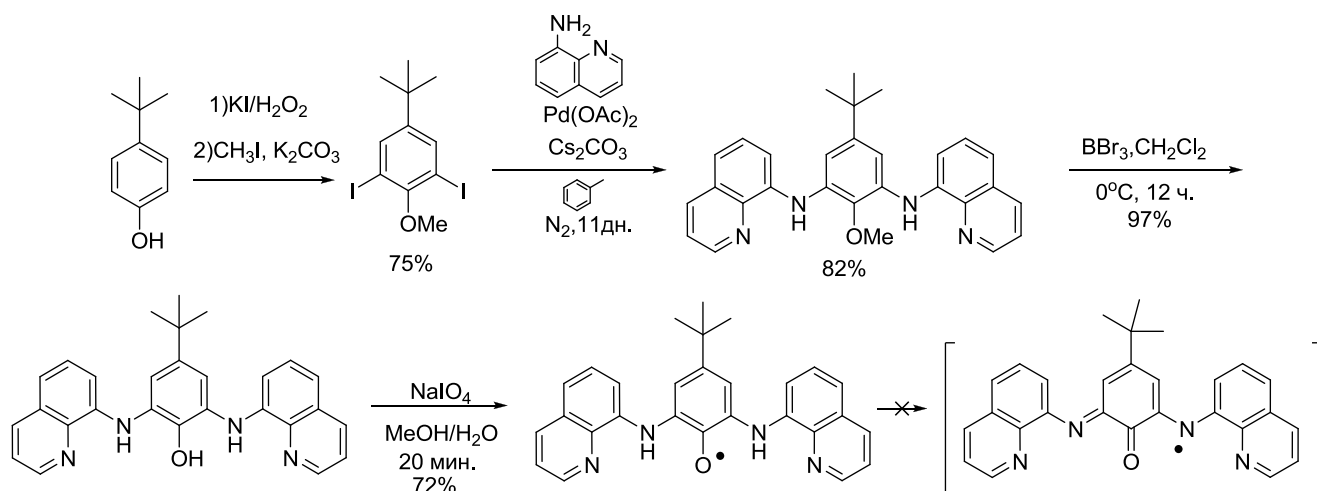


Схема 38

Полученный СФР зеленого цвета был кристаллизован из ТГФ и анализировался методом РСА. Авторам удалось получить редкие данные о строении и природе ароксильного радикала, парамагнитный центр которого не защищен *трет*-бутильными группами. Также за счет близко расположенных к парамагнитному центру sp^3 -атомов азота, предполагается получить ряд уникальных комплексов с переходными металлами. Можно было ожидать дальнейшее окисление полученного соединения до аминильного радикала, изображенного на схеме в квадратных скобках, однако, спектральные исследования этих ожиданий не подтвердили.

Димеризацией трифенилфенола с незамещенным *пара*-положением был синтезирован дирадикал, образующий в условиях термоллиза различные производные⁹³ (Схема 39). С помощью этого метода был синтезирован трифеноксирадикал.

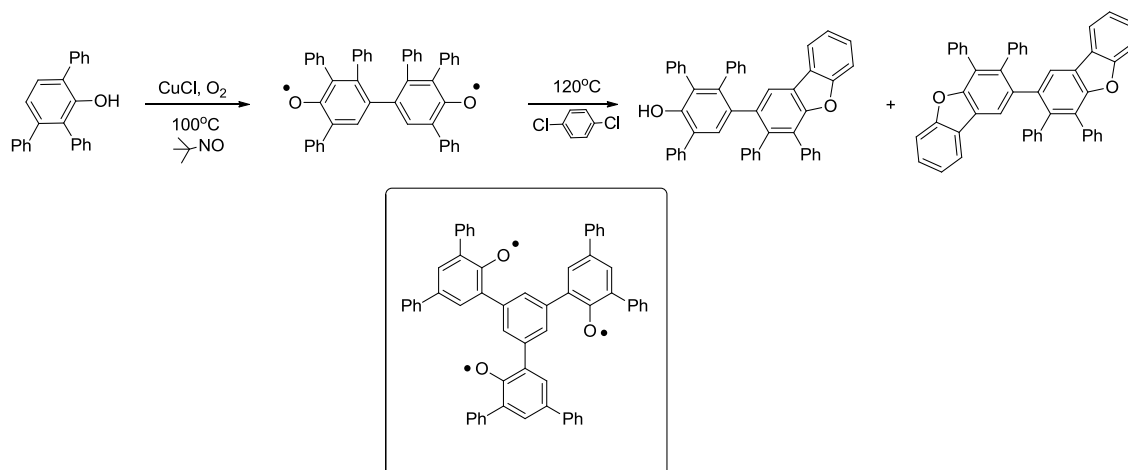


Схема 39

Наконец, фотолизом 2,4,6-трифенилфенола в жидкой фазе был получен персистентный радикал⁹⁴ (Схема 40).

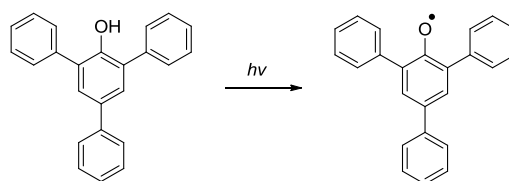


Схема 40

1.2.8 Заключение

Таким образом, в настоящем литобзоре мы попытались охватить методы синтеза феноксильных радикалов, стабилизированных сопряжением с различными фрагментами. Чаще всего финальными стадиями получения сопряженных феноксильных радикалов является окисление оксидом свинца (IV), красной кровяной солью, периодатами активных металлов. Другие агенты, включая органические окислители, используются гораздо реже. Как правило, стадия окисления проходит с высокими выходами, а выделение и очистка целевых СФР не вызывает больших затруднений. Предшествующая же окислению стадия получения диамагнитных фенольных производных - индивидуальная задача для каждого типа получаемого сопряженного блока. Ей и была посвящена основная часть обзора. Полученные радикалы, как правило,

содержат хромофорные заместители, вследствие чего в растворах обладают насыщенной окраской (темно-фиолетовой, ярко-зеленой, коричневой и т.п.), в кристаллах часто имеют металлический блеск и высокую температуру плавления. Наиболее стабильными оказались структуры, в которых парамагнитный центр сопряжен с хиноидной частью - гальвиноксилы, радикалы Янга. Важным фактором, значительно влияющим на стабильность радикала, является наличие объемных группировок, экранирующих радикальный центр (известно очень немного примеров стабильных сопряженных радикалов, где данное условие не соблюдается). В работах последних десятилетий наблюдается тенденция к получению функциональных материалов, включающих в себя парамагнитные структуры феноксильного типа - полимеры, комплексы и пр. на основе СФР. Весьма часто при синтезе подобных объектов ученые прибегают к реакциям кросс-сочетания (по типу Сузуки-Мияура, Соногашира, Хека, Штилле и др.), конденсациям, электрофильному замещению в арильном ядре. Одним из важнейших прикладных направлений, на решение которого направлено усилие многих исследователей, является получение на основе СФР магнитных материалов, полностью органических тонкопленочных аккумуляторов, молекулярных переключателей.

ГЛАВА 2. Получение гибридных феноксил-нитроксильных радикалов (ГФНР) на основе фенольных производных 4*H*-имидазол *N*-оксидов

2.1 Введение (о факторах, влияющих на стабильность ГФНР)

Одной из основных целей настоящей работы являлось систематическое изучение влияния природы заместителей в гетероциклическом остове 4*H*-имидазола, а также в боковом фенольном фрагменте, на стабильность образующегося из него гибридного феноксил-нитроксида (ГФНР). Другой задачей, которая была также интересна для нас, являлось изучение возможности пост-модификации заместителя на полученном ГФНР либо на его непосредственном предшественнике, диамагнитном производном 4*H*-имидазол-*N*-оксида с целью расширения библиотеки получаемых функциональных производных ГФНР.

В этой связи, нами в работе были рассмотрены достаточно большое число вариаций модификации заместителей в различных положениях молекулы, которые перечислены далее (Рис. 1):

- Варьирование природы заместителя R^1 при атоме С-5 гетероцикла ($R^1 = \text{Ph}$; 4- $X\text{-C}_6\text{H}_4$; Alk);
- Варьирование природы заместителей $R^{2,3}$, находящихся у α - и α' -атомов углерода возле фенольного фрагмента (различающихся как по стерическим и индукционным эффектам ($R^{2,3} =$ первичные, вторичные, третичные алкильные группы), так и по мезомерному действию ($R^{2,3} = \text{Hal}$; Ar; HetAr);
- Изменение традиционного *гем*-диметильного окружения ($R^4 = \text{Me}$) вблизи радикального центра на более стерически затрудненное, например, спироциклическое ($R^{4+4} = \text{цикл}$);
- Изучение влияния введения акцепторного заместителя в цепь сопряжения на стабильность радикала в обширной системе ненасыщенных связей в молекуле ГФНР (замена иминного фрагмента на *N*-оксидный);

- Об устойчивости ГФНР в зависимости от удаленности феноксильного парамагнитного центра от нитроксильного ядра при введении дополнительного линкера (например, фениленового, где $X \neq O$) между этими двумя группами.

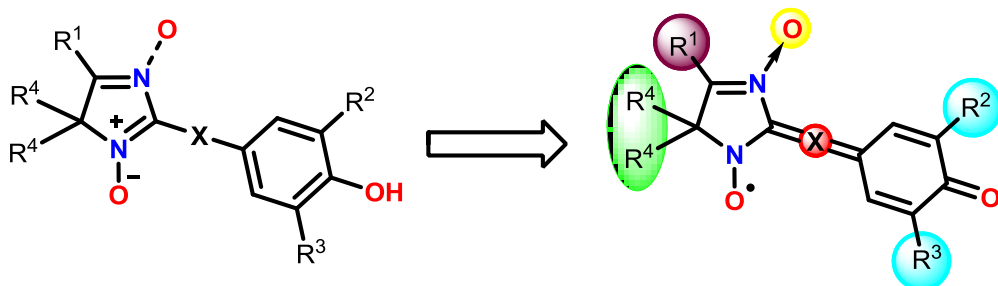


Рисунок 1. Типы различных заместителей (структурные и электронные факторы), влияющие на стабилизацию ГФНР, рассмотренные в настоящей работе.

2.2 Синтез ГФНР со спиро-заместителем в положении C-4 гетероцикла

Как уже упоминалось в литературном обзоре, важным фактором, влияющим на стабильность молекулы СФР, помимо электроноакцепторных заместителей, способствующих эффективной делокализации электронной плотности неспаренного электрона, является наличие объемных заместителей вблизи радикального центра. В случае ранее полученных ГФНР, феноксильный атом кислорода экранирован двумя *трет*-бутильными группами, обладающими большим эффективным объемом, а нитроксильный фрагмент - двумя *гем*-метильными заместителями с одной стороны и хиноидным ядром с другой. Как было показано ранее нашими коллегами из ЛАС НИОХ⁹⁵, нитроксиды, имеющие при α -атомах углерода парамагнитного центра спироциклические заместители, являются весьма эффективными спиновыми метками, так как практически не подвержены восстановлению эндогенными восстановителями (ферментами, тиольными производными, аскорбат-анионом и др.) в биологических системах⁹⁶. В этой связи первым шагом в работе стал синтез гибридного ФНР со спироузлом в виде циклогексанового фрагмента при атоме C-4 4*H*-имидазол-*N*-оксида.

Для получения такого спироциклического ГФНР требовалось на первом этапе разработать способ синтеза соответствующего предшественника, 2-гидроксиаминокетона с алициклическим заместителем. В этой связи нами была апробирована следующая синтетическая схема (Схема 1):

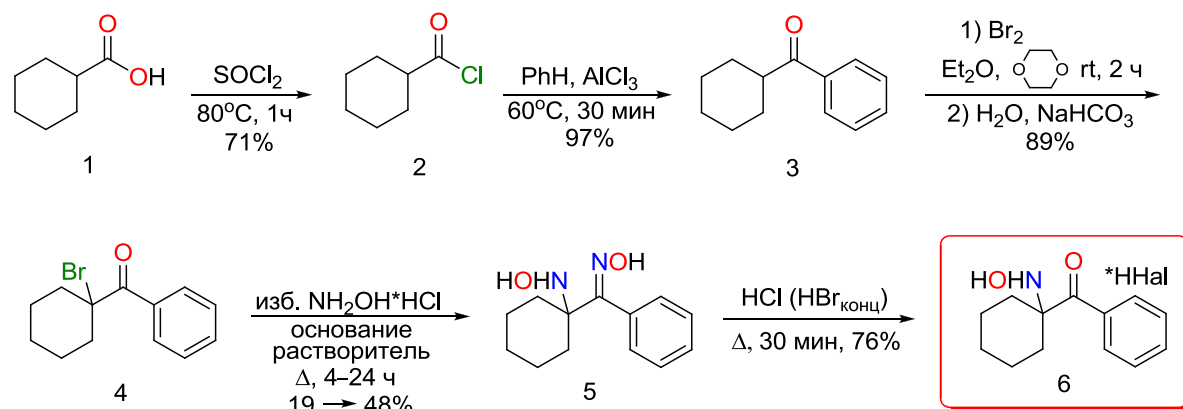


Схема 1

Так, обработкой доступной циклогексанкарбоновой кислоты **1** хлористым тионом с хорошим выходом был получен соответствующий хлорангидрид **2**, с помощью которого было проведено ацилирование бензола в типичных условиях реакции *Фриделя-Крафтса* с образованием фенилциклогексилкетона **3**⁹⁷. Последующее бромирование кетона **3** по методу Домбровского⁹⁸ (с использованием в качестве растворителя смеси диэтилового эфира и диоксана) позволило селективно провести процесс по sp^3 -гибридному α -атому углерода карбонильной группы и получить количественно бромкетон **4**. Взаимодействие последнего с гидроксиламином осуществляли в 3-х кратном избытке реагента, в водно-метанольной среде, при кипячении. Тем не менее, целевой 2-гидроксиаминооксим **5** удалось выделить из реакционной среды лишь с выходом 19%. Такой низкий выход соединения **5** можно объяснить за счет побочных процессов, протекающих на первой лимитирующей стадии. Например, можно предположить, что образующийся первоначально бромоксим под действием избытка гидроксиламина теряет молекулу HBr, превращаясь в высокореакционноспособное α -нитрозосоединение. Последнее способно взаимодействовать с нуклеофилами среды (OH^- или MeO^-) по механизму 1,4-присоединения, с образованием побочных 2-гидроксиоксима и 2-метоксиоксима

(ср. ⁹⁹)(схема 2). Действительно, дополнительные усилия по изменению условий реакции, как-то: а) полная замена водно-метанольной среды на абсолютный метанол; б) использование в качестве основания метилата натрия вместо NaOH; в) изменение соотношения бромкетон / гидроксилламин с 1:3 до 1:6; г) увеличение времени реакции с 4 ч до 24 ч, дали свои плоды и выход 2-гидроксиламинооксима **5** удалось поднять в 2.5 раза (до 48%).

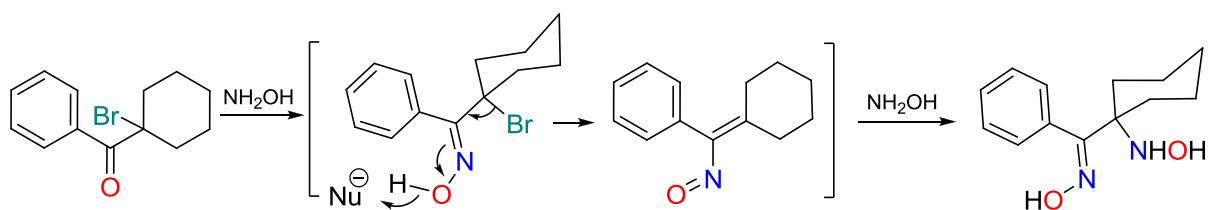


Схема 2. Вероятный механизм образования 2-гидроксиламинооксима **5** из бромкетона **4**

Стоит отметить, что подобные 1,1-бифункциональные азотистые основания на основе циклогексана практически не описаны в литературе; например, родственному соединению **5** 2-аминооксим был получен Гнихтелем и сотр. из бензилиденоциклогексана через нитрозохлорид с обработкой последнего аммиаком с выходом всего 25% ¹⁰⁰. Соответствующий аминокетон **7ak** образуется из α -хлоркетона при действии на последний концентрированного спиртового раствора аммиака ¹⁰¹ также с низким выходом (26%). Совсем недавно описан эффективный способ синтеза защищенного α -гидразокетона **8gk**. Последний образуется в результате взаимодействия генерированного при помощи SmI_2 енолят-аниона с ди-*трет*-бутилазодикарбоксилатом (DTBAD) ¹⁰² (Схема 3). Приведенные примеры указывают на необходимость поиска дальнейшей оптимизации условий реакции бромкетона **4** с гидроксилламином для увеличения выходов целевого продукта.

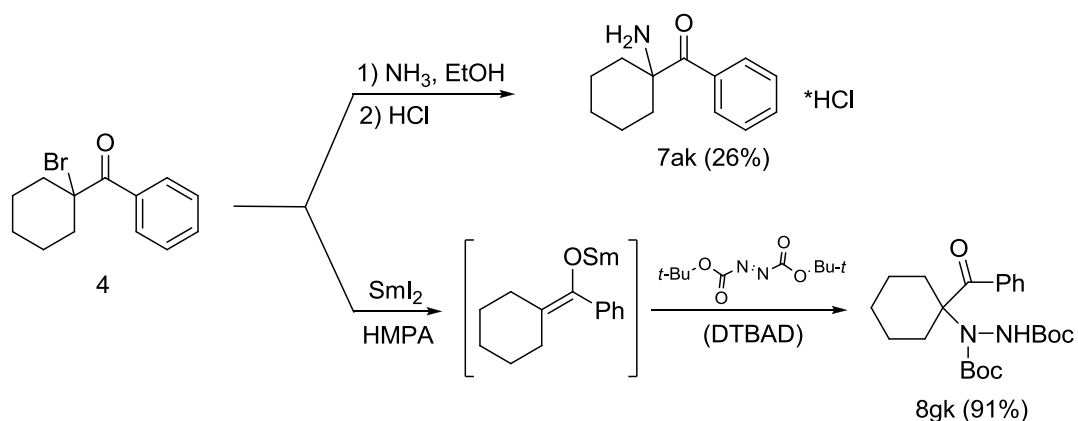


Схема 3

Гидролизом оксимной группы в соединении **5** при кипячении в концентрированной соляной кислоте (либо в 48% водной HBr) был получен желаемый 1,2-гидроксиламинокетон (ГАК) **6**. Следует отметить, что данное соединение удалось выделить с хорошим выходом, лишь увеличив количество соляной кислоты в пять раз, по сравнению с традиционной методикой, использующейся для получения ГАК с *гем*-метильной группировкой.

Реализовав путь синтеза ГАК **6**, содержащего 2 функциональные группировки при четвертичном атоме углерода циклогексана, мы приступили к его дальнейшим превращениям с целью получения спироциклического гибридного радикала (Схема 4):

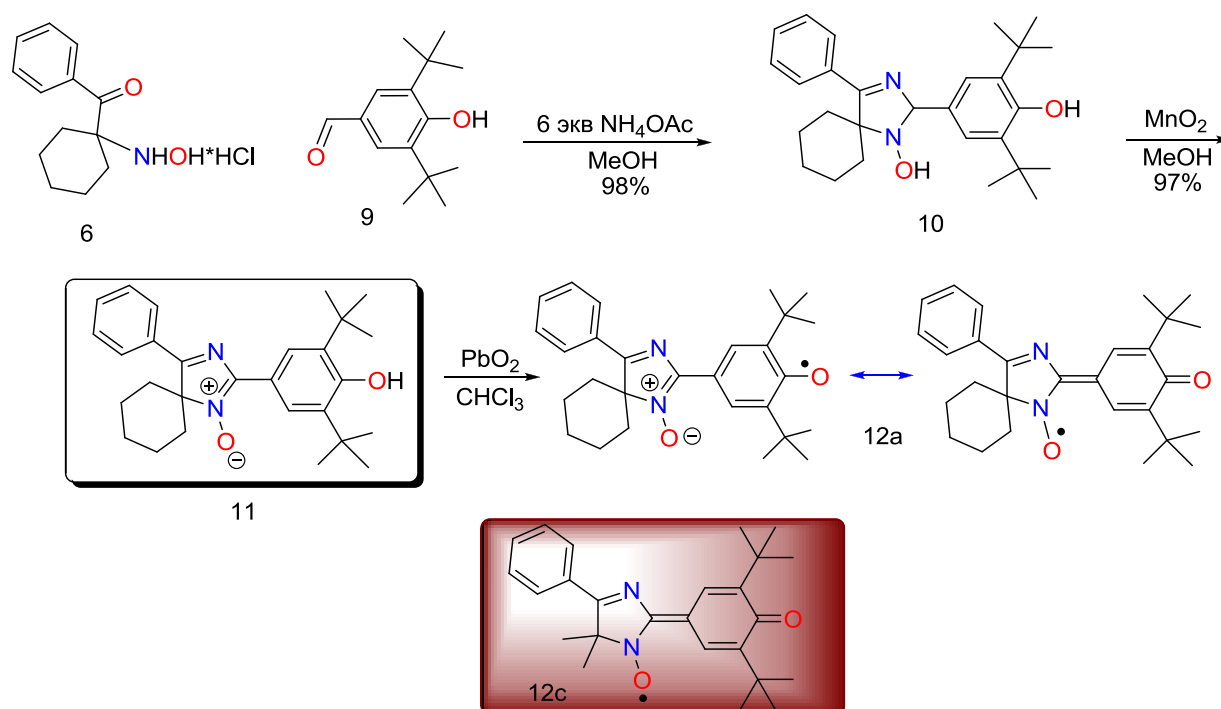


Схема 4

Действительно, конденсация соли ГАК **6** с 3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксibenзальдегидом **9** в присутствии большого избытка ацетата аммония привела количественно к 3-имидазолину **10**, содержащему циклогексановый фрагмент. Интересно, что наличие циклогексанового спироциклического фрагмента при атоме С-5 соединения **10** приводит к тому, что наблюдается замедленная инверсия при sp^3 атоме азота гетероцикла. Это выражается в заметном уширении сигналов ядер углерода С-5 (77.9 м.д.), $C_{ipso}-Ar$ (131.7 м.д.), $C_{ortho}-Ar$ (123.4 м.д.) и «исчезновении» атома углерода С-2 имидазольного фрагмента в спектрах ЯМР ^{13}C 3-имидазолина.

Окисление циклического гидроксиламина **10** двуокисью марганца, привело с высоким выходом к 4*H*-имидазол-*N*-оксиду **11**. Все полученные спироциклические производные были охарактеризованы данными элементного анализа, ЯМР ^{13}C и 1H , ИК и УФ-спектроскопии.

Гибридный феноксил–нитроксид **12a** образуется в качестве единственного продукта при перемешивании хлороформного раствора имидазола **11** над большим избытком диоксида свинца; при окислении происходит типичное изменение окраски реакционной смеси с ярко-желтой на глубоко коричнево-черную. Интересно, что также, как и в случае с ГФНР **12c**, имеющим традиционное гем-метильное окружение при атоме С-5 и заместитель Ph при атоме С-4, полученный спироциклический гибридный радикал плохо переносит очистку на силикагеле (вне зависимости от размера зерен SiO_2 и типа производителя) и будучи подвергнут флэш-хроматографии, по мере прохождения вещества по колонке, цвет зоны с радикалом заметно обесцвечивается, приводя к тому, что таким образом удастся выделить в очищенном виде менее 10% (по весу) взятого для разделения ГФНР. Это дает нам основания предположить, что решающую роль в стабилизации ГФНР вносят не стерический фактор при альфа-атоме углерода радикального центра, а наличие реакционноспособного атома водорода в *пара*-положении фенильного заместителя. Для выделения и получения чистого аналитического образца ГФНР следует все же использовать метод концентрирования растворителя (в отсутствие следов окислителя) с последующей

быстрой кристаллизацией радикала из апротонного полярного растворителя. ГФНР **12a** был охарактеризован ЭПР- и УФ-спектрами, а также масс-спектром высокого разрешения (см. главу 5).

2.3 Получение 5-(пара-бензилоксифенил)производного ГФНР - радикала с защищенной фенольной группировкой

Ранее, при получении первых представителей ГФНР, было обнаружено, что наличие в молекуле 4*H*-имидазол-*N*-оксида иных функциональных группировок с подвижным атомом водорода, нежели стерически-затрудненная фенольная группа, приводит к невозможности получения гибридного радикала при окислении имидазола. Тем не менее, наличие дополнительной функциональной группы ОН-, SH- или NH- типа в латеральном заместителе гетероцикла дает возможность пост-модификации ГФНР с получением его различных производных, в том числе, комплексов с солями металлов. В этой связи мы провели работу по синтезу феноксил-нитроксида, содержащего в *пара*-положении арильной группы при атоме С-4 защищенную фенольную группу. При этом также было интересно проверить, будет ли наличие сильного донорного заместителя каким либо образом влиять на устойчивость ГФНР.

Одним из путей решения данной синтетической задачи является введение в молекулу такой защитной группы, которая обеспечит удобство выделения промежуточных продуктов на всех стадиях процесса получения гибридного радикала, а также будет индифферентна к реакционным условиям в процессе синтеза и ее можно легко удалить в нужный момент с высвобождением фенольной функции. В качестве такой группировки мы остановились на бензильной защите, так как наличие PhCH₂O- фрагмента в молекуле вещества улучшает его «кристалличность» и уменьшает растворимость в полярных протонных и неполярных растворителях. Нами был разработан синтетический путь на основе ранее полученного в лаборатории *N*-[1-кето-1-(4-гидроксифенил-2-метилпропил-2)]-α-фенилнитрона **13**, имеющего в арильном заместителе *пара*-фенольную группу (Схема 5):

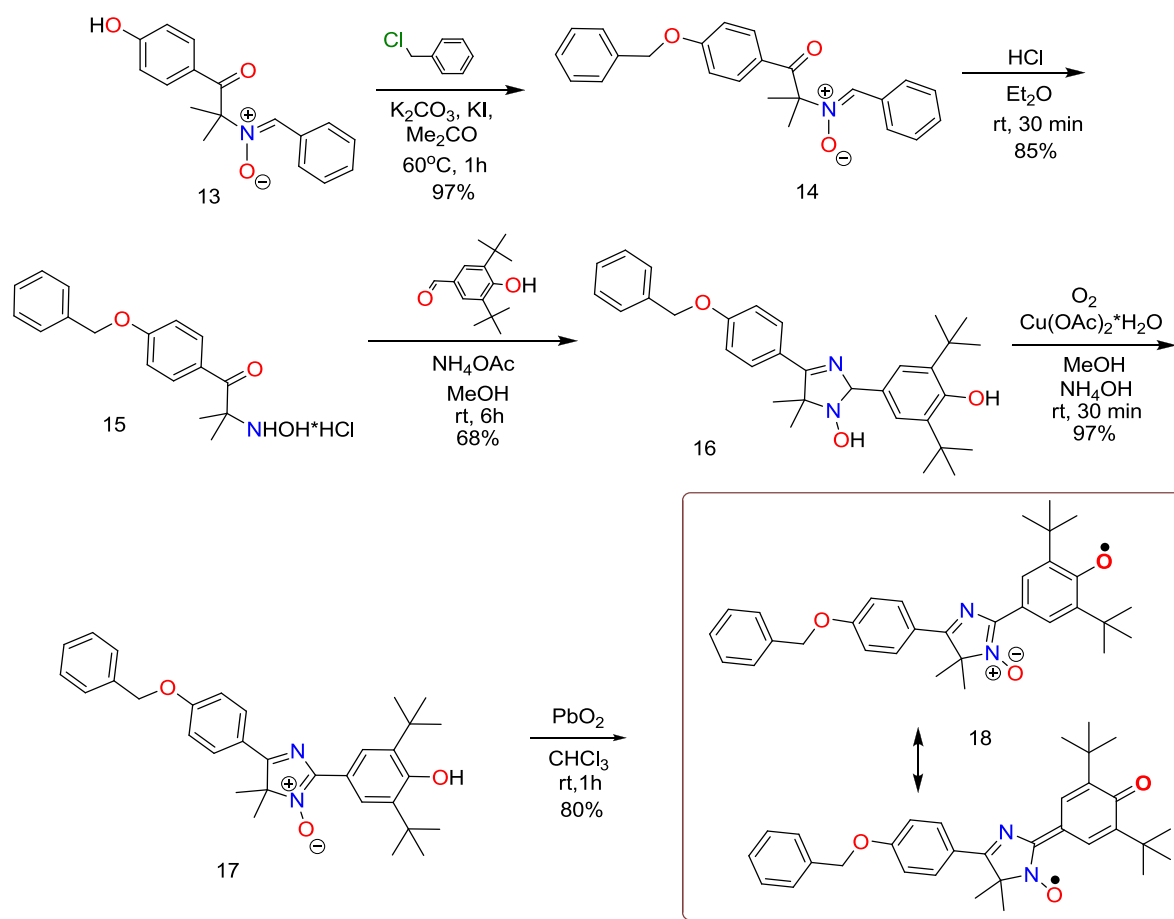


Схема 5

Для реализации данного пути, раствор нитрона **13** в ацетоне, в присутствии карбоната калия был обработан избытком бензилхлорида (для эффективного проведения процесса алкилирования в качестве катализатора была использована добавка KI). В результате с хорошим выходом был получен бензилированный фенилнитрон **14**. Последний был подвергнут реакции гидролиза в концентрированной соляной кислоте до солянокислой соли 1,2-гидроксиламинокетона **15**. Её конденсация с 3,5-ди-*tert*-бутил-4-гидроксibenзальдегидом в присутствии ацетата аммония, в среде метанола привела к имидазолину **16**, который был окислен кислородом воздуха в присутствии аммиачного комплекса ацетата меди (II) до 4*H*-имидазола **17**. Наконец, финальное окисление соединения **17** диоксидом свинца в хлороформе привело с хорошим выходом к ГФНР **18**, который был выделен из реакционной смеси в качестве единственного продукта реакции и очищен хроматографией на силикагеле. На протяжении всех стадий синтеза, бензильная группа сохранялась в

составе молекулы, что подтверждалось методами элементного анализа, спектрами ЯМР ^{13}C и ^1H , а для радикала **18** осторожным нагреванием вещества в ацетонитриле удалось вырастить подходящий кристалл, пригодный для РСА (см. главу 5, Рис. 2).

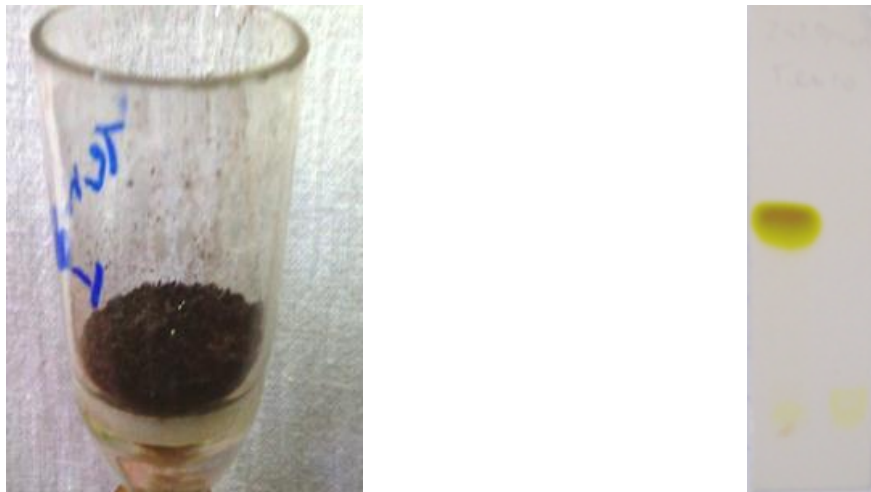


Рисунок 2. Слева - ГФНР **18** в твердом виде на фильтре; справа - на пластине ТСХ силикагеля.

В твердом виде данный радикал представляет собой высокоплавкий коричнево-черный кристаллический порошок, устойчивый на воздухе при комнатной температуре достаточно долгое время (рис. 2). Интересно, что в растворе, будучи нанесенным на пластинку ТСХ или колонку с силикагелем, данный радикал также устойчив продолжительное время, не проявляет признаков заметной деструкции (рис. 2), в отличие от ранее описанного спироциклического ГФНР. Мы объясняем данный факт тем, что наличие заместителя (бензилоксигруппы) в *пара*-положении фенильного заместителя оказывает благоприятный эффект на стабилизацию радикала.

2.4 Синтез ГФНР с нитронной группой в имидазольном ядре на основе 2-гидроксиламинооксимов. Образование нитронил-нитроксильных радикалов ряда 4,5-дигидро-1H-имидазола в конкурентном процессе окисления 2,5-дигидро-1H-имидазол-3-оксидов

Следующим шагом по изучению стабилизирующих факторов ГФНР стал синтез радикала с нитронной группировкой вместо иминной в гетероциклическом ядре. Мы предположили, что введение электроноакцепторного атома кислорода нитронного фрагмента в цепь сопряжения способно повысить устойчивость радикала вследствие дополнительного распределения спиновой плотности неспаренного электрона.

В этой связи разумным представлялось использовать в реакции конденсации с ди-*трет*-бутил-4-гидроксibenзальдегидом **9** 2-гидроксиламинооксим вместо 2-гидроксиламинокетона (Схема 6).

Действительно, взаимодействием гидроксиламинооксима **19a** с гидроксибензальдегидом **9** был получен 3-имидазолин-3-оксид **21a**, который как было показано спектроскопией ЯМР, существует в растворе в виде смеси двух таутомерных форм – ациклического нитроноксима **20a** и циклического 2,5-дигидроимидазола **21a**, с преобладанием циклической формы в апротонном диполярном растворителе (схема 6) (X=H).

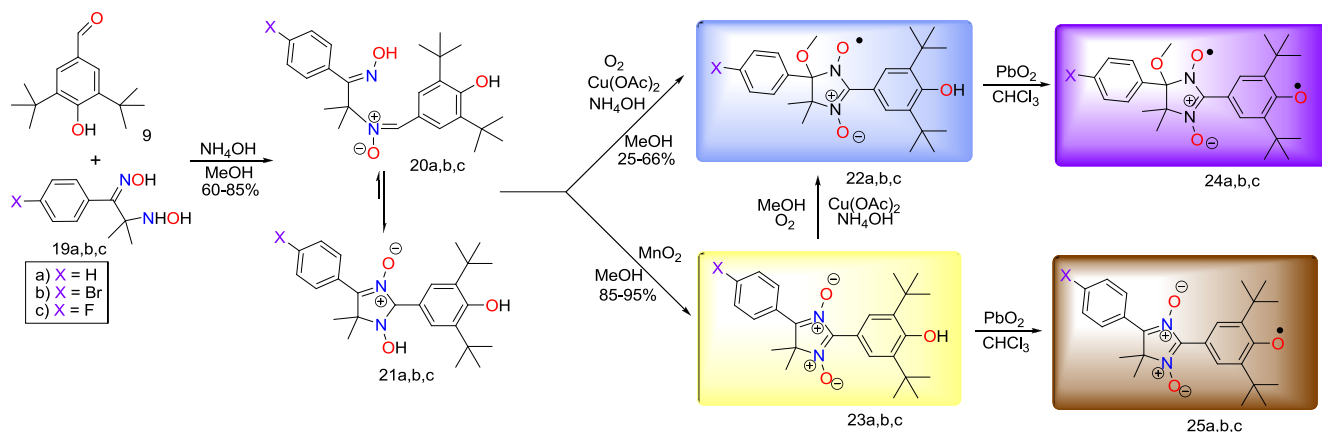


Схема 6

Интересно, что окисление полученного в конденсации продукта **21a** до 4H-имидазол-1,3-диоксида **23a** кислородом воздуха в присутствии аммиачного комплекса ацетата меди в среде метанола привело не только к желаемому

продукту, 4*H*-имидазолу **22a** а попутно и к образованию нитронилнитроксильного радикала (ННР) **22a**, имеющему глубокий синий цвет. Образование подобного соединения можно объяснить окислительным превращением первоначально образующегося 4*H*-имидазол-1,3-диоксида **23a** до катион-радикала с последующим взаимодействием с метоксид-анионом. Действительно, при проведении подобного окисления в 2-пропанол, образование ННР с алкоксильным заместителем не регистрируется. Ранее в ЛАС НИОХ были опубликованы работы, где было показано, что производные 4*H*-имидазол-*N*-оксида взаимодействуют с метанолом в условиях гетерогенного окисления^{103, 104}. В самом деле, в контрольном эксперименте, проведенном с образцом кристаллизованного 4*H*-имидазола **21a**, было показано его превращение в растворе метанола в ННР **22a** при продувании кислорода воздуха в присутствии ионов Cu²⁺. Структура полученного радикала **22a** была подтверждена ЭПР-спектром (представляющим типичный квинтет, обусловленный расщеплением сигнала на двух практически эквивалентных ядрах азота) (Рис. 3, А), данными элементного анализа, а также ИК и УФ-спектроскопией. Более того, было показано, что дальнейшее окисление ННР **22a** диоксидом свинца в хлороформе сопровождается изменением окраски раствора с темно-синей на фиолетовую и количественным превращением монадирадикала в гетеродирадикал **24a**, имеющим два различных парамагнитных центра – нитронилнитроксидный и феноксильный. Хотя дирадикал и удастся почистить с помощью хроматографии, попытки концентрирования его растворов оказались безуспешными, мы не смогли выделить это соединение в индивидуальном виде. Дирадикал был охарактеризован ЭПР-спектром, очень похожим на спектр аналогичного дирадикала, имеющего одинаковые заместители (метильные группы) при атомах С-4,5 гетероцикла¹⁰⁵.

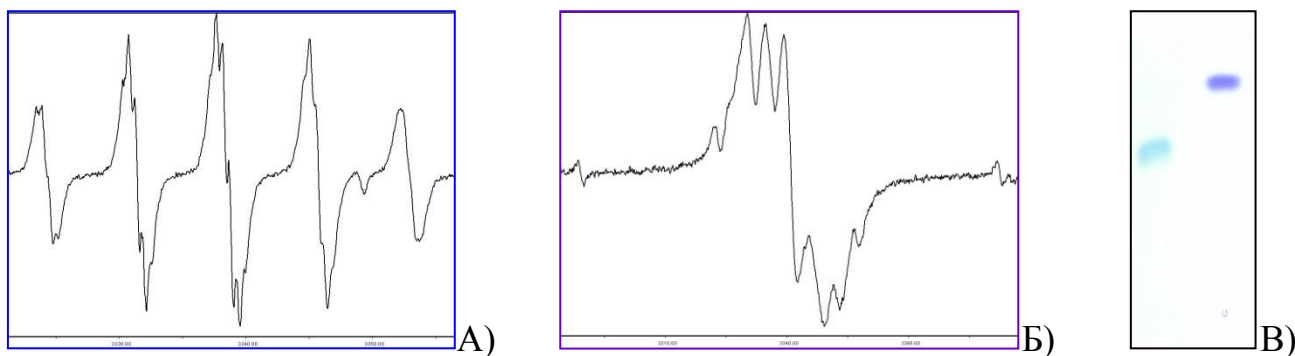


Рисунок 3. ЭПР-спектры, записанные в хлороформе для: А) ННР **22a**; Б) дирадикала **24a** (для вакуумированного обескислороженного раствора); В) Количественное превращение монадирадикала **22a** (пятно слева) в дирадикал **24a** (пятно справа) (ТСХ).

4*H*-Имидазол-оксид **23a** был получен с высоким выходом при окислении имидазолина **21a** в хлороформе с использованием в качестве гетерогенного окислителя диоксида марганца. Дальнейшее окисление этого соединения до ГФНР **25a** оксидом свинца(IV) в хлороформе приводит к образованию единственного продукта черно-коричневого цвета (ТСХ), чистый образец раствора которого был получен с помощью колоночной хроматографии. Но вновь, как и в случае с гетеродирадикалом, концентрирование раствора сопровождается заметным обесцвечиванием. Твердый остаток, образующийся после удаления растворителя накапливает примеси (продукты разложения) даже при попытке его хранения при температуре -12°C . Нам удалось только зарегистрировать ЭПР-спектр чистого образца ГФНР с нитронной группой (см. главу 5). Мы предположили, что наличие атома водорода в *para*-положении фенильного заместителя вносит негативный вклад в дестабилизацию гибридного радикала и провели подобные превращения для соответствующих *para*-бром и *para*-фторфенилзамещенных производных 2-гидроксиламинооксимов **19b,c** ($\text{X} = \text{Br}, \text{F}$) (схема 6). Аналогичным образом были получены 3-имидазолины **21b,c** и вновь было показано, что их окисление в метаноле кислородом воздуха в присутствии аммиаката меди(II) приводит к смеси 4*H*-имидазол-3-оксида **23b,c** и ННР **22b,c**, причем выход ННР заметно увеличивается при переходе от донорного к электроноакцепторному *para*-заместителю ($\text{H} < \text{Br} < \text{F}$). Для *para*-

фторфенилпроизводного ННР был выращен подходящего размера монокристалл, структура сопряженного радикала для которого была подтверждена методом РСА (рис. 2).

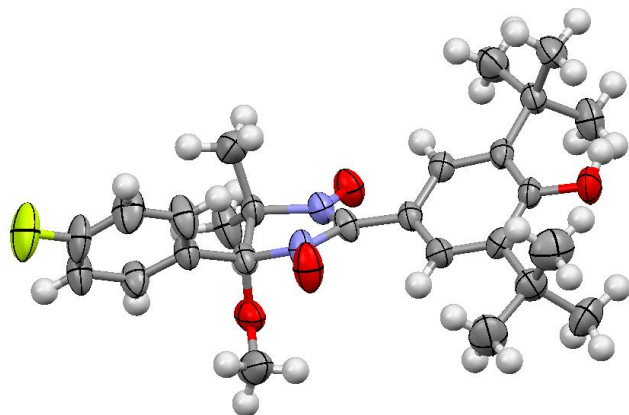


Рисунок 4. Структура нитронил-нитроксильного радикала **22c** с 4-метокси-4-*n*-фторфенильным фрагментом.

para-Бром и *para*-фторфенилзамещенные производные 4*H*-имидазолоксида **22b,c** были введены в реакцию окисления с PbO₂, однако, так же как и в случае с незамещенным производным **25a** (X=H) гибридные радикалы регистрируются ЭПР только в реакционной среде (см. гл. 5), попытки изолировать их в твердом виде оказались неудачными.

Таким образом, можно сделать вывод, что введение электроноакцепторного заместителя в сопряженную систему ГФНР не всегда оказывает стабилизирующий эффект, возможно, замена иминного фрагмента на нитронный приводит к увеличению электроположительного характера атома углерода C-2 гетероцикла.

2.5 Синтез ГФНР с алкильными группами при атоме С-5 гетероцикла

Поскольку ранее мы установили, что наличие *пара*-замещенного арильного фрагмента при атоме С-5 гетероцикла благоприятно влияет на стабильность генерируемого из 4*H*-имидазола ГФНР, мы попытались синтезировать стабильный гибридный дирадикал, парамагнитные фрагменты которого были бы связаны друг с другом сопряжением в системе ненасыщенных связей (π -линкером между соответствующими атомами углерода С-5 и С-5'). Для этого мы воспользовались подходом, который был применен ранее в лаборатории азотистых соединений. Так, было показано, что 2,4,4,5-тетраметил-4*H*-имидазол-3-оксид при окислении двуокисью свинца способен димеризоваться с образованием 1,2-бис(2,4,4-триметил-4*H*-имидазол-3-оксид-5-ил)этилена¹⁰⁶. В этой связи, нами реакцией конденсации соответствующих хлоргидратов алифатических 2-гидроксиламинокетонов **26a,b** с 3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксибензальдегидом **9** в присутствии ацетата аммония были получены имидазолины **27a,b**. Действительно, при обработке суспензии имидазолина в хлороформе двуокисью свинца, реакционная смесь в течение 2-3 ч приобретала насыщенную темно-зеленую окраску (здесь необходимо отметить, что растворы ГФНР, содержащих ароматический заместитель в положении С-5 гетероцикла, обычно имеют коричневый цвет), соответствующую единственному продукту реакции (контроль ТСХ). Интересно, что к такому же результату приводило и окисление соединений **27a,b** диоксидом марганца, хотя в этом случае время полной конверсии значительно возрастало. Аккуратное декантирование раствора от окислителя и упаривание хлороформа при низкой температуре привело к твердому остатку, который после обработки гексаном был перекристаллизован из ацетонитрила с образованием темно-сине-фиолетовых кристаллов с характерным металлическим блеском. Хотя данные элементного анализа полученных веществ формально и соответствовали продуктам димеризации **28a,b**, однако последующее детальное изучение физико-химических характеристик полученных парамагнитных соединений **28a,b** показало ошибочность первоначальных выводов (Схема 7).

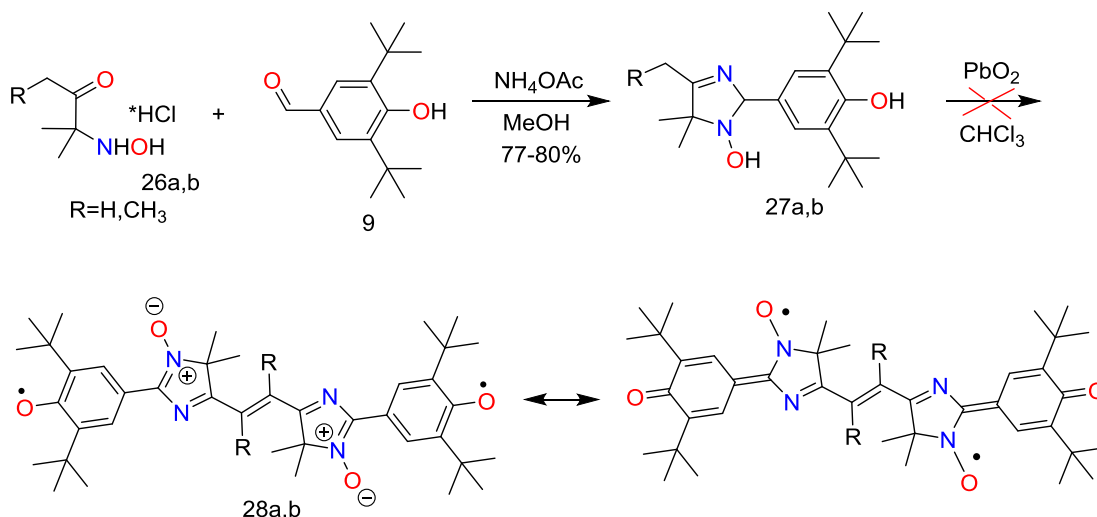


Схема 7

Так, при попытке проведения перекрестного окисления с участием эквимольных количеств двух имидазолинов **27a** и **27b**, вместо трех предполагаемых продуктов реакции (согласно механизму окисления¹⁰⁷), - двух гомодимеров и гетеродимера, была получена смесь только двух различных радикалов **29a** и **29b**, которые образуются при независимом окислении компонентов. Анализ масс-спектра высокого разрешения соединения **29b** привел к выводу, что основным ионом в спектре является ион при 344.3 m/z (соответствующий [M+1] иону моно-гибридного радикала), а доля высокомолекулярных ионов (m/z свыше 680), которые бы соответствовали димерной структуре, ничтожно мала (см. гл. 5.4, Рис. 47.).

Отличительной особенностью УФ-спектров растворов полученных гибридных радикалов **29a,b** является то, что помимо основной полосы поглощения при 407 нм (lg ε 4.65) наблюдаются заметное поглощение в ближней инфракрасной области при 782 (3.55) и 863 нм (3.80) Эти же полосы с небольшим батохромным сдвигом наблюдаются и для УФ – спектров образцов, записанных в твердом кристалле (при 793 и 879 нм) (см. гл. 5.3.2, Рис. 46).

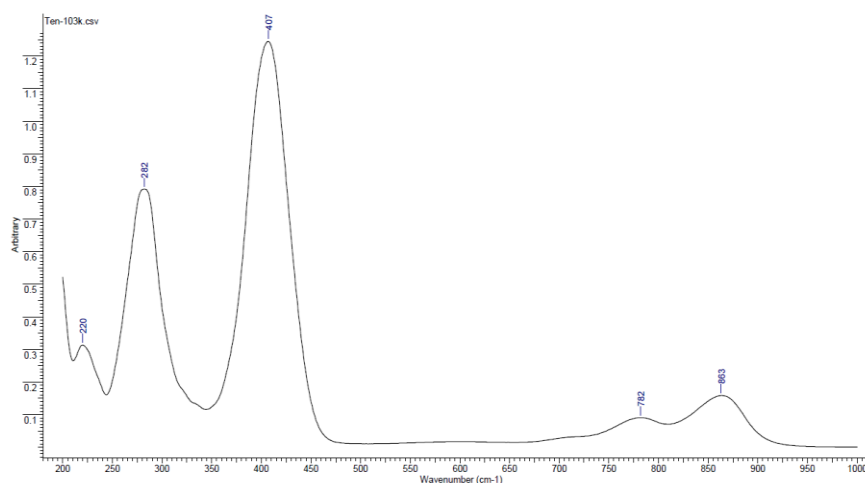


Рисунок 5. Спектр УФ- и видимого диапазона ГФНР **29b** с 5-этильным заместителем.

Эта особенность, вкупе с приведенными ниже данными, позволила предположить, что полученный радикал способен образовывать комплексы с переносом заряда (т.н. ауто-КПЗ). По-видимому, в результате донорно-акцепторного взаимодействия двух молекул ГФНР **29a,b** в растворе (и в большей части в кристалле) может происходить частичное перераспределение электронной плотности неспаренного электрона с образованием «заряженных» диамагнитных молекул, находящихся в некоем равновесии с «нейтральными» радикальными формами. Так, молекула радикала отдавая электрон другой молекуле может образовывать оксаммониевую соль с одновременным образованием противоиона, соответствующего фенолят-аниона (Рис. 6).

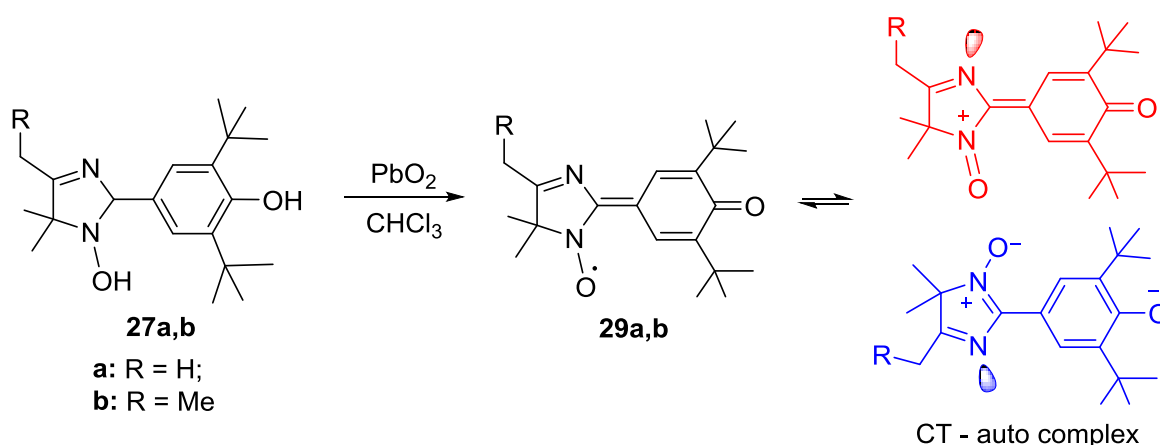


Рисунок 6

То, что данные соединения способны генерировать электроактивные формы, было продемонстрировано записью циклических вольтамперограмм,

которые подтвердили образование соответствующих катионов и анионов в обратимом двухволновом процессе (см. гл. 5.5, рис. 50).

Наличие цепи сопряжения между донорной и акцепторной частями молекулы существенным образом сказывается и на характере ЭПР-спектров данных радикалов, прежде всего за счет появления ощутимого взаимодействия ядер атомов водорода алкильных групп с неспаренным электроном. (см. гл. 5.1, Рис. 31).

Медленной кристаллизацией из ацетонитрила был выращен кристалл радикала **29b**, пригодный для РСА (см. гл. 5.2, Рис. 41). Из рисунка 7 видно, что молекулы выстроены в «елочку» (herringbone packing motif), обеспечивающую донорно-акцепторное взаимодействие алкильных и хиноидных фрагментов.

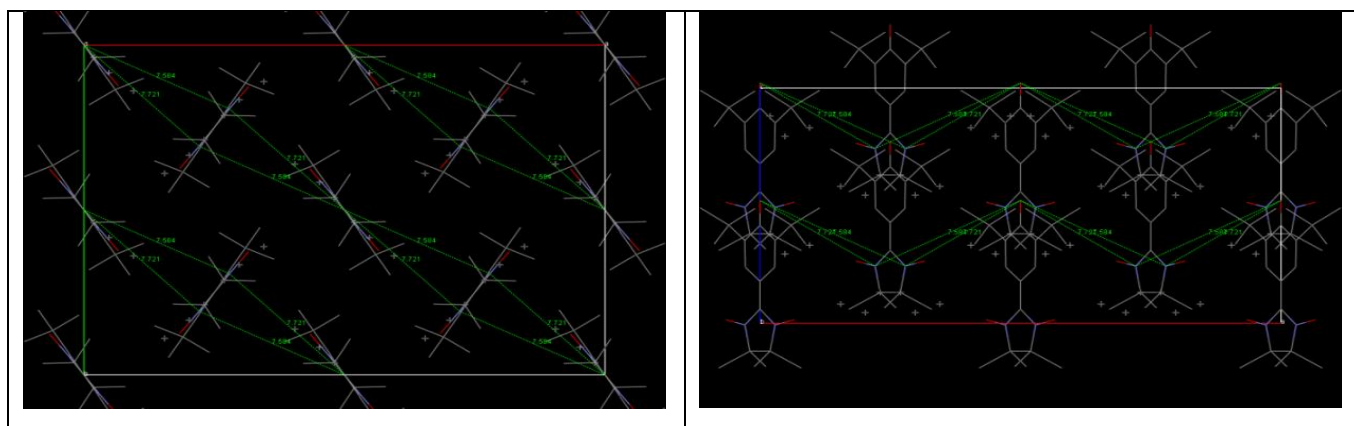


Рисунок 7. Упаковка молекул в кристалле алкильного ГФНР **29b** (вид с разных проекций)

Приведенный ниже рисунок 8 в какой то степени поясняет предполагаемые у гибридного радикала свойства ауто-КПЗ.

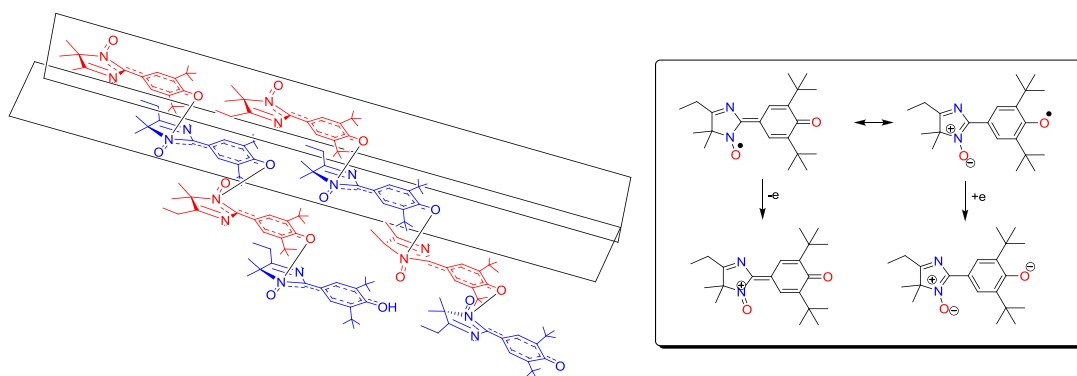


Рисунок 8. Донорно-акцепторное взаимодействие в кристалле предполагаемой передачи электронов.

Данного типа радикалам также свойственно явление сольватохромизма (Рис. 9), выражающееся в изменении окраски раствора в зависимости от величины диэлектрической проницаемости растворителя.



Рисунок 9. Изменение окраски растворов радикала **29b** в серии растворителей различной полярности при одинаковой концентрации.

Развитие работы в сторону получения ГФНР с большей величиной донорно-акцепторного взаимодействия может быть в будущем использовано при разработке переключаемых мультифункциональных молекулярных материалов из органических парамагнетиков¹⁰⁸.

К настоящему времени исследователями получено большое количество органических металлов и сверхпроводников в виде КПЗ. Необходимо отметить, что подавляющее большинство КПЗ, являются «солями», составленными из многих компонентов, что вызвано двумя причинами: во-первых, переносчики заряда стабилизированы существованием противоионов, обеспечивающих нейтральность заряда целой молекулы; во вторых, их взаимное сильное межмолекулярное взаимодействие обеспечивает делокализацию проводящих электронов. В этой связи, дизайн и разработка однокомпонентных органических металлов, выходящих за рамки традиционных солей, представляется сложной, но многообещающей целью. В 2016 г. японскими исследователями было продемонстрировано решение данной проблемы на основе создания полифункционального производного тетратиофульвалена, цвиттерионного радикала TED (Рис. 10), который будучи высококристаллическим соединением, в объемном виде демонстрирует высокую проводимость в широком температурном интервале, напоминая по своим свойствам металлическую медь¹⁰⁹. По-видимому,

в данном соединении в полной мере реализуется образование ауто-КПЗ, получаемых из одного и того же радикала.

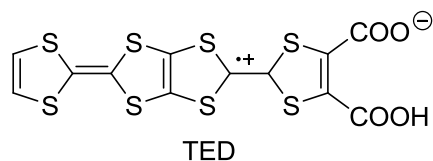


Рисунок 10. Структура парамагнитного бис(тетратиофульваленового) цвиттер-ионного производного, образующего в кристалле ауто-КПЗ

Расширяя спектр алифатических производных гибридных радикалов, которые могли бы образовывать ауто-КПЗ, мы попытались вовлечь в реакцию стерически затрудненный 2-гидроксиламинокетон **30**, полученный на основе 2-метилциклогексанона. Однако попытки его конденсации с 3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксibenзальдегидом в присутствии ацетата аммония не увенчались успехом, - в этих условиях происходило образование сложной смеси окрашенных продуктов. Оказалось, что малореакционноспособный гидроксиламинокетон **30** в этих условиях не подвергается конверсии, в то время как реагент - альдегид **9** вступает в реакцию с NH_4OAc с образованием ряда побочных продуктов. В этой связи, целевой имидазолин **32** был синтезирован в две стадии: а) сначала взаимодействием хлоргидрата кетона **30** с формилфенолом **9** был получен и выделен в индивидуальном виде ациклический кетонитрон **31**; б) на второй стадии выдерживание нитрона **31** в метаноле, насыщенном аммиаком, привело к желаемому продукту **32** (Схема 8). Суммарный выход по двум стадиям составляет не более 25%, что отражает низкую реакционную способность пространственно затрудненной гидроксиламиногруппы по отношению к дезактивированной формильной группе ди-*трет*-бутилфенола.

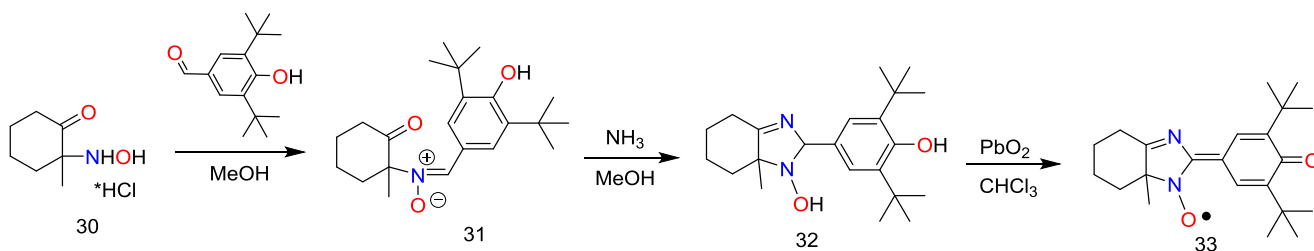


Схема 8. Двухстадийное получение имидазолина с последующим окислением до радикала.

Окислением небольшого количества имидазолина **32** двуокисью свинца в хлороформе, был получен гибридный радикал **33**, структура которого была подтверждена масс-спектром высокого разрешения и ЭПР-спектром (гл. 5).

2.5.1 Синтез 4-ацетил-4*H*-имидазол-*N*-оксида, перспективного блока для получения гетеродирадикалов

Как было показано выше, гетерофазное окисление имидазолинов **27a,b** неорганическими окислителями напрямую приводило к гибридному радикалу **29a,b**, минуя стадию образования 4*H*-имидазола-3-оксида. Иной результат наблюдается в случае более мягкого окисления имидазолина **27b** кислородом воздуха в присутствии аммиаката меди (Схема 9). Так, наряду с ожидаемым имидазол-*N*-оксидом **34** происходит образование ярко-желтого продукта **35**, который после обработки реакционной смеси и последующего хроматографического разделения оказался 4-ацетильным производным 4*H*-имидазол-*N*-оксида. Характерными сигналами в ЯМР-спектрах данного соединения являются синглет метильной группы в ацильном фрагменте при 2.62 м.д. (^1H ЯМР) и сигналы атомов углерода ацетильной группы при 24.9 (CH_3) и 191.9 ($\text{C}=\text{O}$) м.д. (^{13}C ЯМР). Помимо имидазола, реакционная смесь содержала примеси других образующихся в этой реакции соединений, идентифицировать которые не удалось.

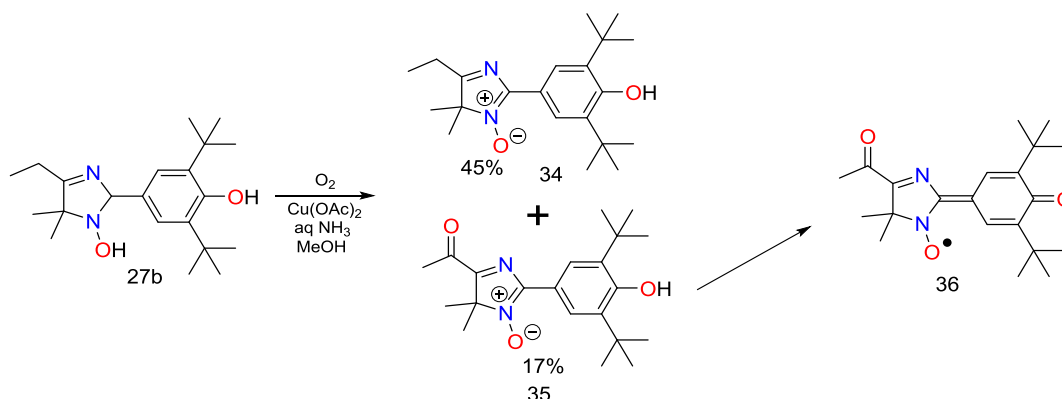


Схема 9

Из-за маленького количества полученного имидазола, нам не удалось получить гибридный радикал **36** в приемлемых количествах для проведения элементного анализа и записи ИК, УФ-спектров. Тем не менее, для регистрации ЭПР-спектра было проведено окисление в толуоле 4*H*-имидазола, содержащего ацетильную группу диоксидом свинца (Схема 9). Наличие сопряжения с ацетильным фрагментом приводит к существенному стягиванию электронной плотности свободного электрона от N-O центра по цепи в сторону сильноакцепторного заместителя, что отражается на виде ЭПР-спектра и значениях констант СТВ (см. гл. 5.1, Рис. 33).

Хотя выход имидазола **35** невысок, мы планируем оптимизировать процесс окисления в гомогенной системе, включая выделение промежуточного имидазола **34**. Ацетильная группа в соединении **35** является перспективным функциональным сайтом, в частности, для синтеза гетеродирадикалов, в которых один из парамагнитных фрагментов включал бы феноксил-нитроксильный радикал. На рисунке 11 показан пример подобного гетеродирадикала **37**. Данные парамагнетики могли бы найти применение как перспективные лиганды в синтезе мультиспиновых гетерокомплексов, а также как репортерные группы (Рис. 11)

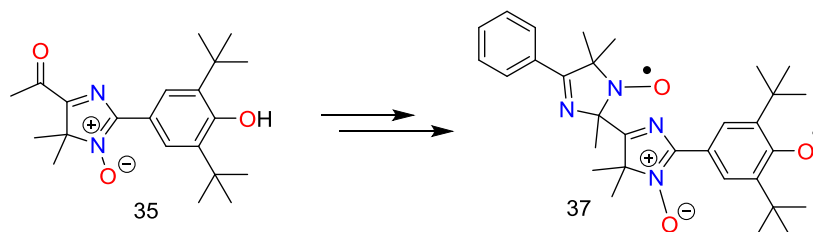


Рисунок 11

Мы попытались выяснить пределы стабильности ГФНР в растворе, в частности, для одного из алкильных гибридных радикалов **29b**. Оказалось, что при кипячении в ацетонитриле в инертной атмосфере, радикал **29b** частично восстанавливается до «предшественника» - 4*H*-имидазол-*N*-оксида **34**, а частично превращается в другое соединение, для которого мы предположили структуру дезоксигенированного 5-ацетил-4*H*-имидазола **38**. (Схема 10).

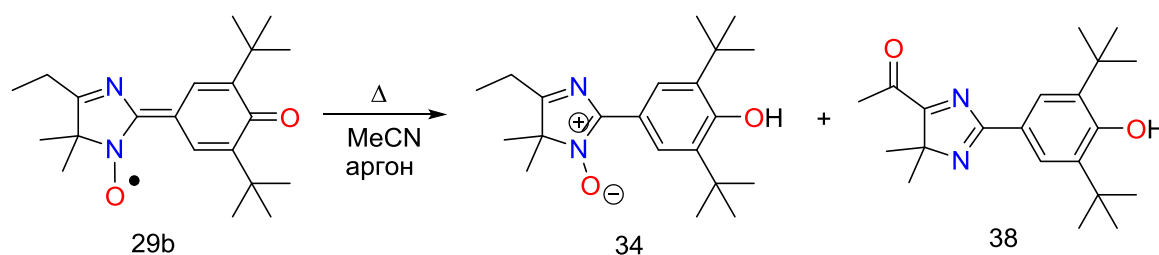


Схема 10. Термолиз ГФНР **29b** до диамагнитных соединений.

Действительно, в спектре ЯМР ^1H анализируемого соединения присутствовал синглетный сигнал протонов ацетильной группы с химическим сдвигом 2.66 м.д, а в спектре ЯМР ^{13}C , по сравнению с имидазолом **34**, вместо сигнала атома углерода циклического нитрона с хим. сдвигом 146.8 м.д., появился новый сигнал в слабом поле при 194.9 м.д., который по всей видимости соответствует атому углерода иминного типа, входящего в систему сопряжения гетероцикла акцепторного типа. Можно предположить схему образования такого соединения, согласно которой, при термолизе в растворе происходит диспропорционирование радикала до оксаммониевой соли, которая способна окислить до кетогруппы реакционноспособный метиленовый фрагмент с одновременным переносом атома кислорода в результате межмолекулярного взаимодействия.

2.6. Трансформации в фенольной части молекулы 4*H*-имидазола

С целью нахождения ответа на вопрос, насколько стерические факторы имеют большее значение для стабилизации радикального центра ГФНР, нежели электронные факторы (распределение электронной плотности неспаренного электрона за счет ее делокализации на заместителях с $-I$ и $-M$ -эффектами), было решено заменить имеющиеся в *орто*-положении к фенольной группе объемные алкильные группировки (*трет*-бутильные заместители) на электроноакцепторные группы (EWG). Наш выбор пал на атом галогена, как на одну из наиболее распространенных EWG-групп такого типа; к тому же, зачастую, синтез требуемых исходных галогенбензальдегидов является успешно решаемой синтетической задачей.

2.6.1.1. Синтез 4*H*-имидазол-3-оксидов с *I*- и *Br*-заместителями в фенольном ядре и их окисление до ГФНР

По литературным методикам на основе 4-гидроксibenзальдегида **39** были получены 3,5-дibром- и 3,5-диiodгидроксibenзальдегиды **40a** и **40b**^{110 111}. Их взаимодействие с солянокислой солью гидроксилaминокетона **41** привело к соответствующим имидазолинам **42a,b**. Окисление последних диоксидом марганца позволило селективно получить 4*H*-имидазолы **43a**, **43b**. Однако было установлено, что гибридный радикал **44a** генерируется в случае окисления PbO₂ лишь дибромпроизводного имидазола **43a**, хотя время его жизни в растворе CHCl₃ достаточно ограничено. Иодсодержащий 4*H*-имидазол окисляется до многокомпонентной смеси диамагнитных продуктов, в которой оказалось возможным идентифицировать лишь молекулярный иод (Схема 11).

Константы СТВ гибридного радикала **44a** с атомами брома в качестве заместителей оказались типичными для ГФНР (см. гл. 5.1, Рис. 34)

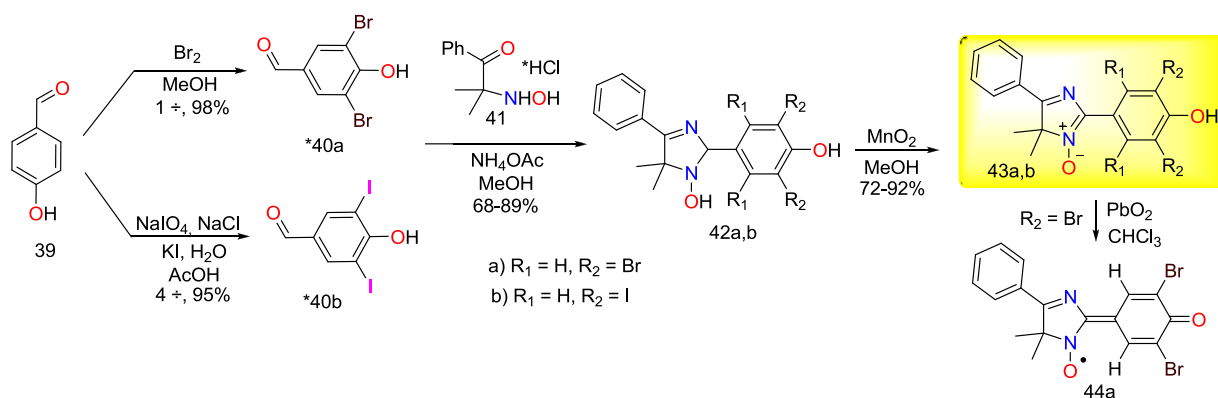


Схема 11

2.6.1.2. Подход к синтезу гибридного радикала с полифторарильной группировкой в фенольном ядре.

Максимальный эффект по делокализации неспаренного электрона в фенольном ядре можно достигнуть, заместив все возможные атомы водорода на атомы F. Для этого необходимо было получить соответствующий предшественник, а именно, 4-формил-2,3,5,6-тетрафторфенол. Литературный поиск синтеза данного соединения привел нас к исходному веществу, сравнительно доступному пентафторбензальдегиду, который способен в 2 стадии превращаться в *пара*-гидроксипроизводное (Схема 12).

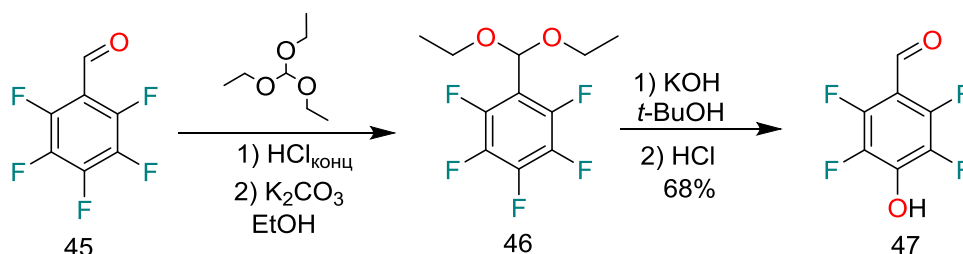


Схема 12

Из пентафторбензальдегида **45**, любезно предоставленного Лабораторией галоидных соединений НИОХ СО РАН, кипячением с *орто*-эфиром в безводном спирте, с добавлением каталитического количества соляной кислоты, мы получили 1-(диэтоксиметил)пентафторбензол **46**. Взаимодействие последнего с избытком КОН в *трет*-бутиловом спирте приводит к замещению одного атома фтора на гидроксигруппу в результате чего образуется необходимый для проведения следующей стадии перфтор-4-формилфенол **47**.

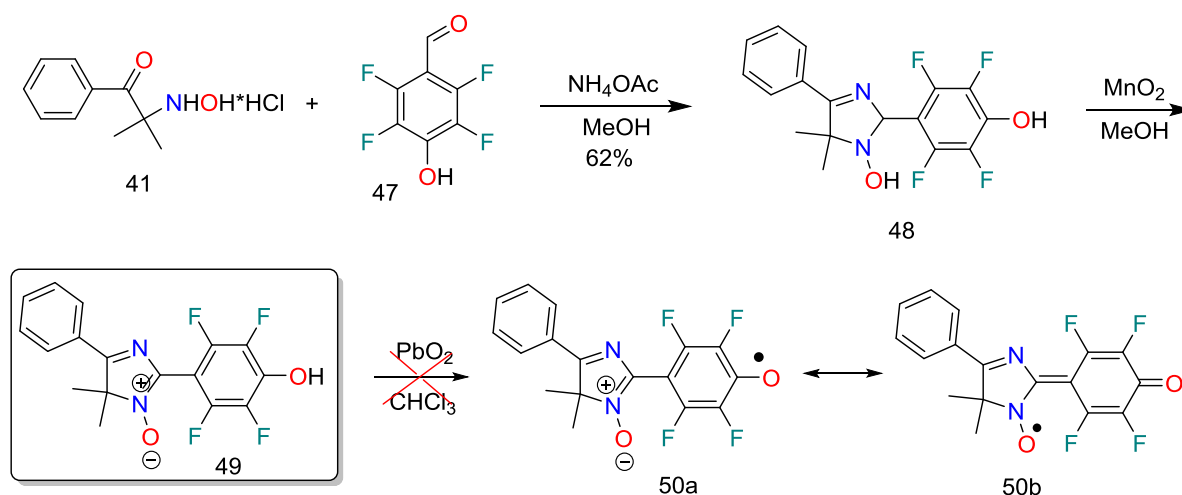


Схема 13

Далее хлоргидрат 2-гидроксиламинокетона **41** вводили в реакцию с тетрафторгидроксиальдегидом **47** в присутствии ацетата аммония, при этом 1-гидрокси-3-имидазолин **48** был получен с приемлемым выходом (62%). Последующее окисление соединения **48** диоксидом марганца привело к 4*H*-имидазол-*N*-оксиду **49**. (Схема 13). Однако дальнейшие попытки окислительных трансформаций имидазола в гибридный радикал действием различных гетерогенных окислителей – MnO_2 или PbO_2 в различных растворителях не привели к успеху; было обнаружено, что при длительном выдерживании над окислителем имидазол превращается в сложную смесь слабоокрашенных диамагнитных продуктов.

2.6.1.3. Синтез ГФНР с использованием конденсации с 2,6-дифенил-4-формилфенолом

Другими электроноакцепторными заместителями, которые бы способствовали эффективной делокализации неспаренного электрона по системе π -связей могли стать группы, содержащие в своем составе sp^2 -гибридные атомы. Мы полагаем, что использовать в качестве заместителей с $-M$ -эффектом непредельные группы алифатического ряда не представляется возможным, так как такие системы были бы нестабильны сами по себе и могли бы участвовать в побочных процессах (например, реакциях полимеризации). Перспективу для

решения данной проблемы открывает использование ароматических (или гетероароматических) заместителей.

Нами была разработана и апробирована цепь превращений (Схема 14), в которой на первой стадии на основе [1,1':3',1''-терфенил]-2'-ола **51**, любезно предоставленном д.х.н., в.н.с. А.П. Крысиным (отдел медицинской химии НИОХ СО РАН), по модифицированной реакции Даффа был получен альдегид **52**.

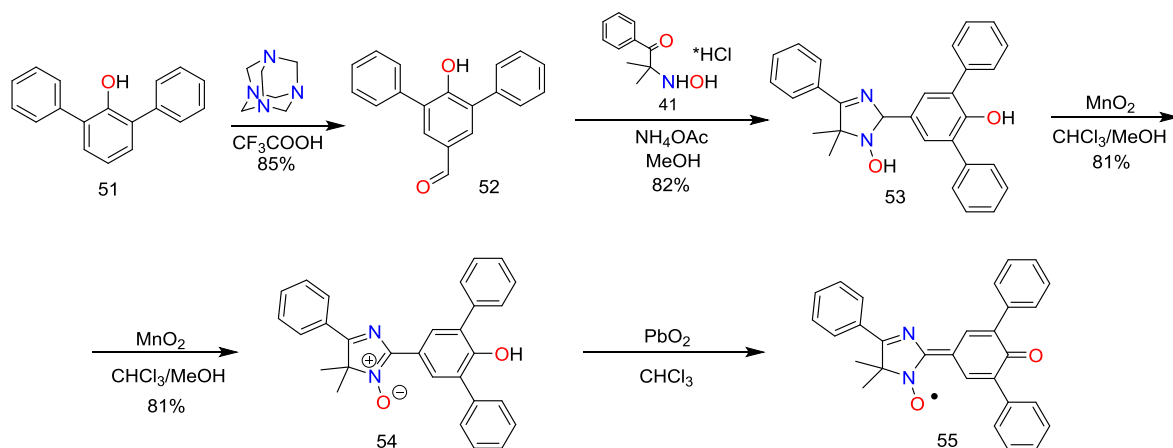


Схема 14

Затем альдегид **52** был введен в конденсацию с хлоргидратом 2-гидроксиламинокетона **41** и ацетатом аммония. Полученный с выходом 81% имидазолин **53** был окислен до 4*H*-имидазола **54** с помощью диоксида марганца (IV). Дальнейшее окисление имидазола **54** диоксидом свинца до гибридного радикала **55** происходит сравнительно быстро, с образованием единственного окрашенного продукта реакции, подобно ранее полученным ГФНР, однако в данном случае гибридный радикал не удалось выделить в индивидуальном виде. Так, он оказался неустойчивым при концентрировании хлороформного раствора, и не очень долго сохранял максимальную интенсивность характерной коричневой окраски, как в растворе над окислителем ($\tau_{1/2} \sim 1$ день), так и на пластине с силикагелем Sorbfil ($\tau_{1/2} \sim 1-2$ ч). Тем не менее, гибридный радикал **55** можно считать *персистентным*¹¹², поскольку он имеет достаточно долгое время жизни в

растворах, позволяющее провести регистрацию его ЭПР-спектра и кинетику его разложения (см. гл. 5.1, Рис. 35).

2.6.1.4. Получение ГФНР на основе 2,4,6-триформилфенола

Модификация углеродного скелета гибридного радикала не обязательно может происходить только путем введения фенильных групп в фенольное ядро. Принимать участие в делокализации неспаренного электрона способны и гетероциклические фрагменты, например, акцепторные 4*H*-имидазолы.

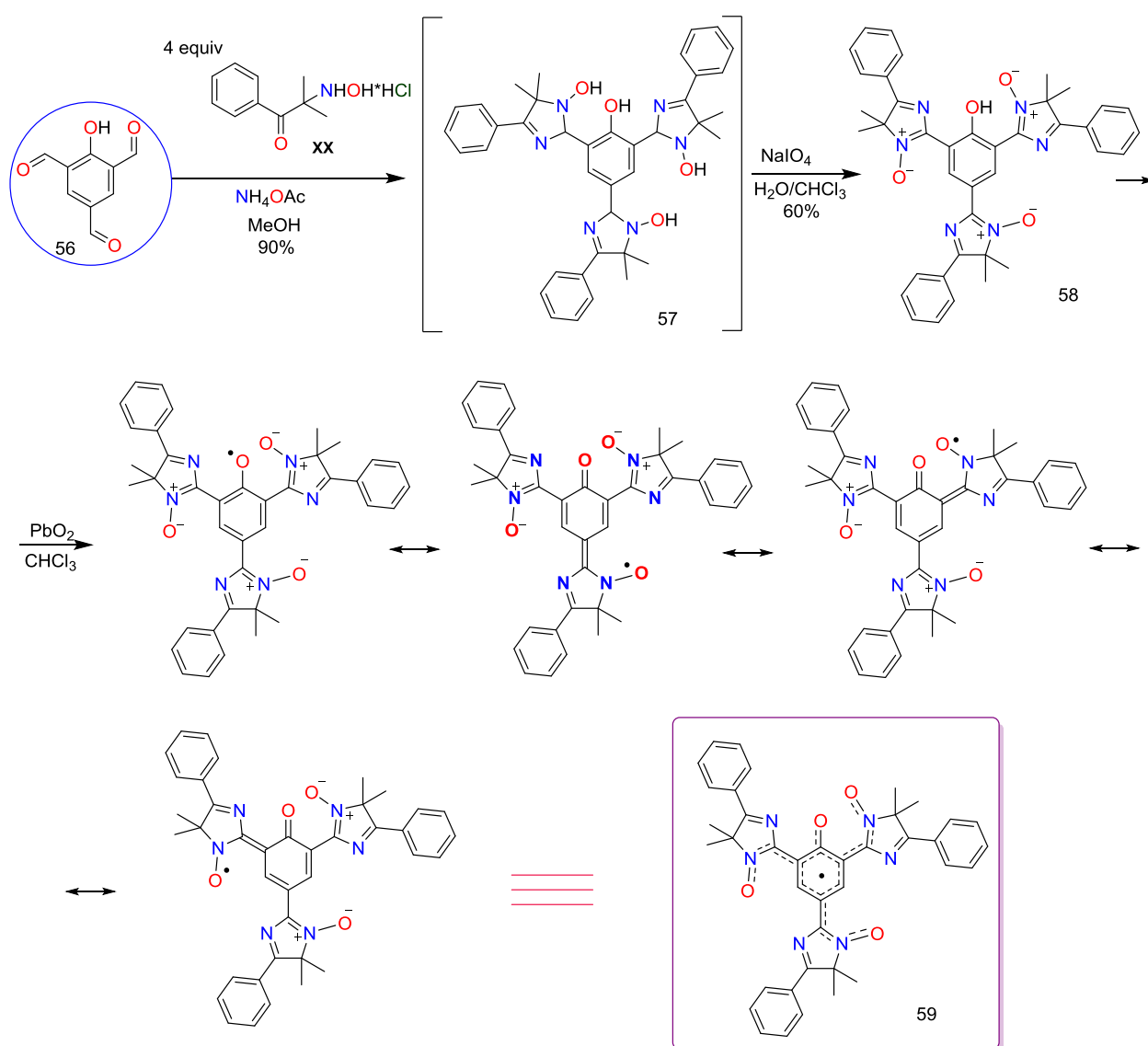


Схема 15

Необходимый для реализации этой идеи стартовый реагент, 2,4,6-триформилфенол **56** был получен нами с выходом 48% по современной

модификации реакции Даффа (с введением нескольких формильных групп в донорное ароматическое ядро), взаимодействием фенола с уротропином в среде безводной трифторуксусной кислоты ¹¹³. Мы предположили, что при определенных условиях реакционная способность всех трех формильных группировок реагента будет сравнима между собой и ввели в реакцию конденсации более чем 3-х кратный избыток хлоргидрата 2-гидроксиламинокетона **41** (Схема 15):

Полученный в результате реакции промежуточный трис(имидазолин) **57** был окислен без предварительной очистки и характеристики в двухфазной системе $\text{CHCl}_3/\text{H}_2\text{O}$ периодатом натрия и после выделения путем хроматографии на колонке (сорбент - SiO_2) соответствующий трис(имидазол) **58** был выделен с выходом 60%. Соотнесение хим. сдвигов сигналов атомов углерода в спектре ЯМР ^{13}C соединения **58** с таковыми для референтных 4*H*-имидазол-оксидов **Im-A** и **Im-B** ¹¹⁴ позволило полностью подтвердить предполагаемое строение трис(имидазола). При этом не были обнаружены сигналы альдегидных групп в области слабых полей, это свидетельствует о том, что все три формильных группы вступили в реакцию конденсации (Рис. 11).

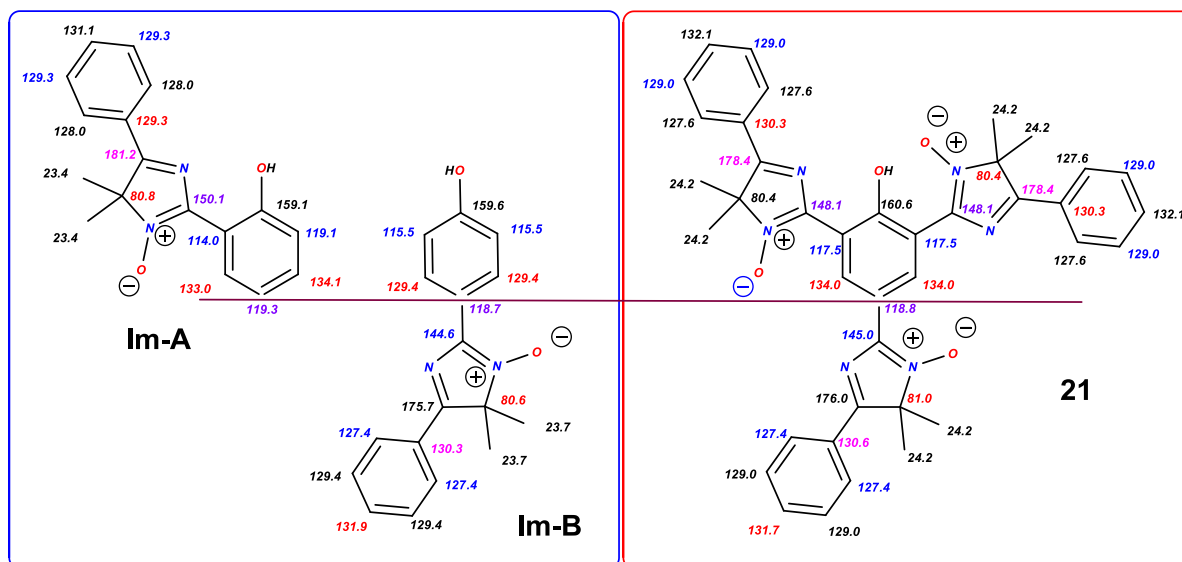


Рисунок 11. Соотнесение сигналов в спектрах ЯМР ^{13}C полученных ранее производных 4*H*-имидазол-3-оксида имеющих 2-(*ortho*-гидроксифенил) **ImA** и 2-(*para*-гидроксифенил) **ImB** заместители, с полученным трис(4*H*-имидазол-*N*-оксидом) **58**

Финальное окисление трис(имидазола) **58** большим избытком диоксида свинца (~20 экв) в течение 20 ч в хлороформе позволило зарегистрировать персистентный радикал **59** методом ЭПР-спектроскопии (см гл. 5.1; Рис. 36).

2.6.1.5. Использование синтетических возможностей 2,4,6-триформилфенола для получения трис(нитронилнитроксида) с функциональной фенольной группировкой

Нитронилнитроксильные радикалы (ННР) являются эффективными парамагнитными лигандами, способные к образованию магнитоактивных гетерокомплексов с переходными металлами¹¹⁵.

Обладая столь ценным синтетическим блоком как триформилфенол **56**, нам очень заманчивым представлялось получение соответствующего трис(нитронилнитроксильного) радикала **62** (Схема 16), который, несомненно, является интересным объектом для изучения, поскольку имеет в своем составе функциональную группировку ОН, способную к многочисленным трансформациям, например, к комплексообразованию или к окислению до хинонового фрагмента, формально приводящую к образованию мультиспинового гибридного феноксил-нитроксида. Стоит отметить, что в литературе описан только единственный пример синтеза трис-ННР-радикала, с *мета*-расположением парамагнитных ядер в бензольном кольце, соответствующего 1,3,5-трис(ННР)бензола¹¹⁶.

Триформилпроизводное фенола **56** конденсировали с 3.5 эквивалентами сульфата 2,3-диметил-2,3-бис(гидроксиамино)бутана **60** в присутствии карбоната калия в метаноле и инертной атмосфере при 70°C. Образовавшийся промежуточный трис(1,3-дигидроксиимидазолидин) **61** без предварительной очистки первоначально был окислен в двухфазной системе CH₂Cl₂/H₂O периодатом натрия при пониженной температуре (0 ~ 5°C). После экстракции хлористым метиленом и упаривания растворителя, из остатка путем препаративной ТСХ был выделен продукт **62** с выходом 4%. Несмотря на низкий выход, из 2.5 мг полученного соединения **62** в системе хлористый метилен /

гексан (1:3) нам удалось вырастить кристалл, пригодный для проведения РСА (Рис.12).

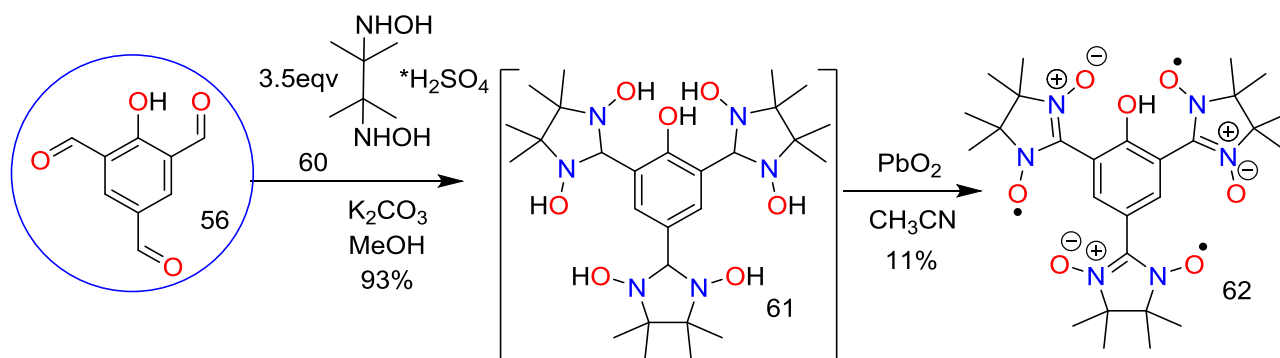


Схема 16

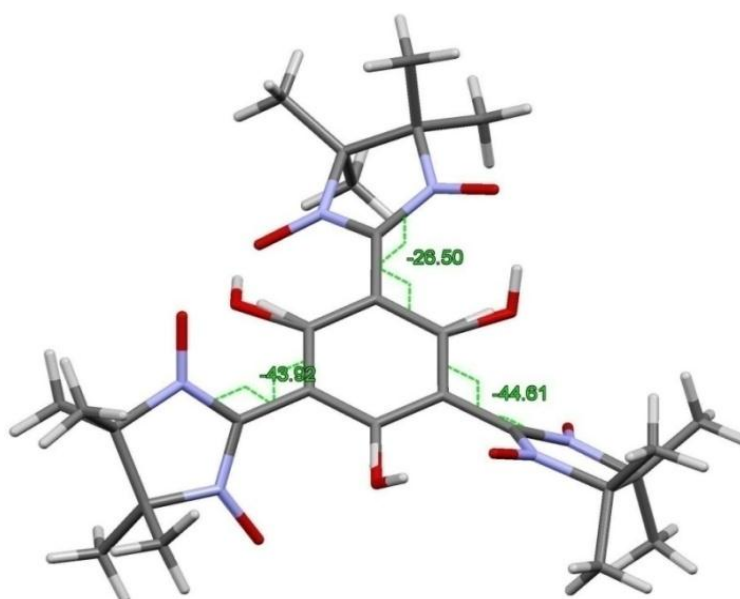


Рисунок 12. Молекулярная структура трис(нитронилнитроксильного) радикала **62**.

По данным РСА, молекулы в кристалле разупорядочены (другими словами, фенольная группа появляется примерно с одинаковой вероятностью во всех «незамещенных» положениях бензольного цикла), торсионные углы между гетероциклическими фрагментами и плоскостью фенольного цикла составляют величины от 27° до 45°. Полученный трирадикал **62** представляет собой темно-фиолетовое твердое высокоплавкое вещество, устойчивое в твердом виде в атмосфере воздуха при комнатной температуре. Свою устойчивость он также проявил при многократном растворении (испарении) в хлороформе, придавая насыщенную синюю окраску раствору. При варьировании полярности растворителей (Et₂O, Me₂CO, CH₃CN, CHCl₃, MeOH) и гетерогенных окислителей

(PbO_2 , MnO_2) (Рис. 13), было показано, что исходный субстрат, трис(1,3-дигидроксиимидазолидин) окисляется с различной скоростью, давая разные соотношения продуктов окисления (согласно интенсивности и цветовой гамме пятен на пластине ТСХ). Из всех перебранных комбинаций, оптимальным вариантом оказались условия окисления в ацетонитриле диоксидом свинца (IV). По отработанной методике путем препаративной хроматографии на пластине Silufol выход целевого трирадикала удалось повысить до 11%. Учитывая различные пути реакции окисления (в присутствии «кислой» фенольной группы) и многообразие побочных продуктов, это представляется приемлемым результатом.¹¹⁷



Рисунок 13. Слева: примеры окисления трисимидазолидина **61** двуокисью свинца в различных растворителях при одинаковых концентрациях; справа: вид ТСХ-пластины после разделения реакционной смеси на компоненты.

Спектр ЭПР полученного соединения (Рис. 14) представляет мультиплет из 13 линий, соответствующий трирадикалу, имеющему константы СТВ от шести эквивалентных атомов азота ($A_N = 0,247$ мТл).

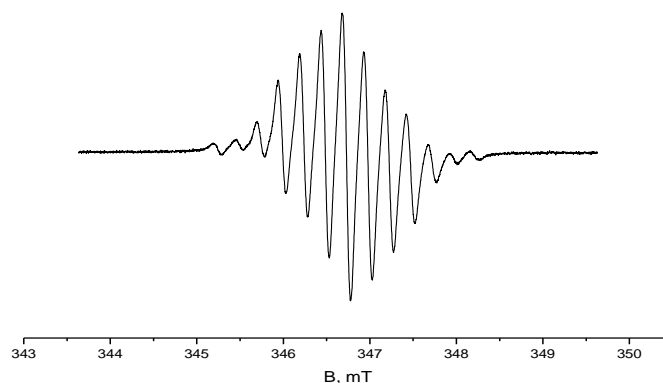


Рисунок 14. ЭПР-спектр трис(нитронитроксида) **62** с функциональной фенольной группой

Наличие функциональной фенольной группы в трис-радикале **62** может предопределить перспективы его дальнейшего применения и синтетические возможности. Одна из них, по получению двумерной гетероспиновой «ленты» представлена на рисунке 15.

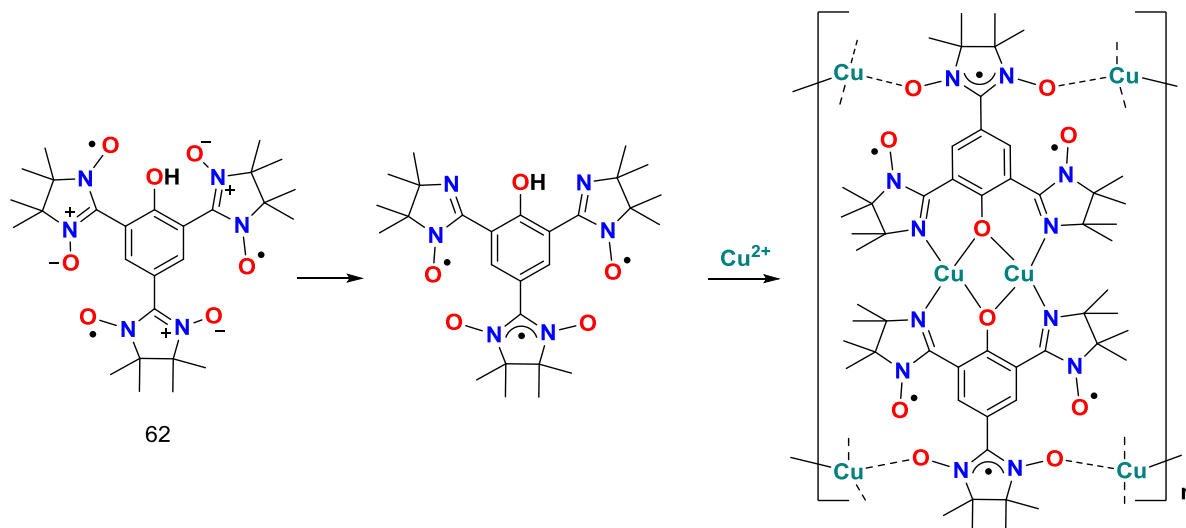


Рисунок 15

2.6.2. Исследования по введению электронодонорных (алкильных) заместителей при α, α' -атомах углерода фенольной группы на стабильность ГФНР.

Как уже говорилось ранее, одной из целей работы было изучение влияния стерических и электронных факторов заместителей на стабильность ГФНР, образующихся при окислении производных 4*H*-имидазол-3-оксида. Эта тема важна в том плане, что сопряженные плоские гибридные органические радикалы представляют интерес как перспективные строительные блоки для создания функциональных магнитных материалов, а эффективность межмолекулярного спин-спинового обменного взаимодействия зачастую зависит от упаковки в кристалле (эта упаковка определяется геометрией заместителей и функциональных групп). Поэтому в одной из частей работы мы рассмотрели, как изменение «традиционных» четвертичных *трет*-бутильных группировок при α, α' -атомах углерода фенольной группы на менее стерически затрудненные первичные и третичные алкильные группы повлияет на генерирование и стабильность соответствующих ГФНР. Для этого по схеме 17 были получены 3,5-

диалкилзамещенные-4-формилфенолы **64a,b,c,d,e** и на их основе, конденсацией с 2-гидроксиламинокетонами или их хлоргидратами, по уже апробированной нами методологии были получены, соответственно, производные 3-имидазолина **66**, 4*H*-имидазол-3-оксида и окислением последних были генерированы соответствующие ГФНР **68** (схема 18).

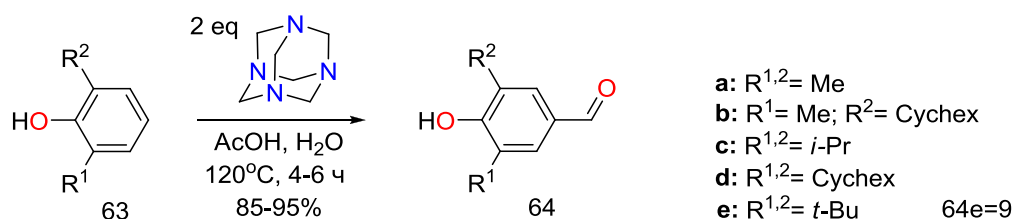


Схема 17. Синтез исходных 4-формилфенолов **64a,b,c,d,e**

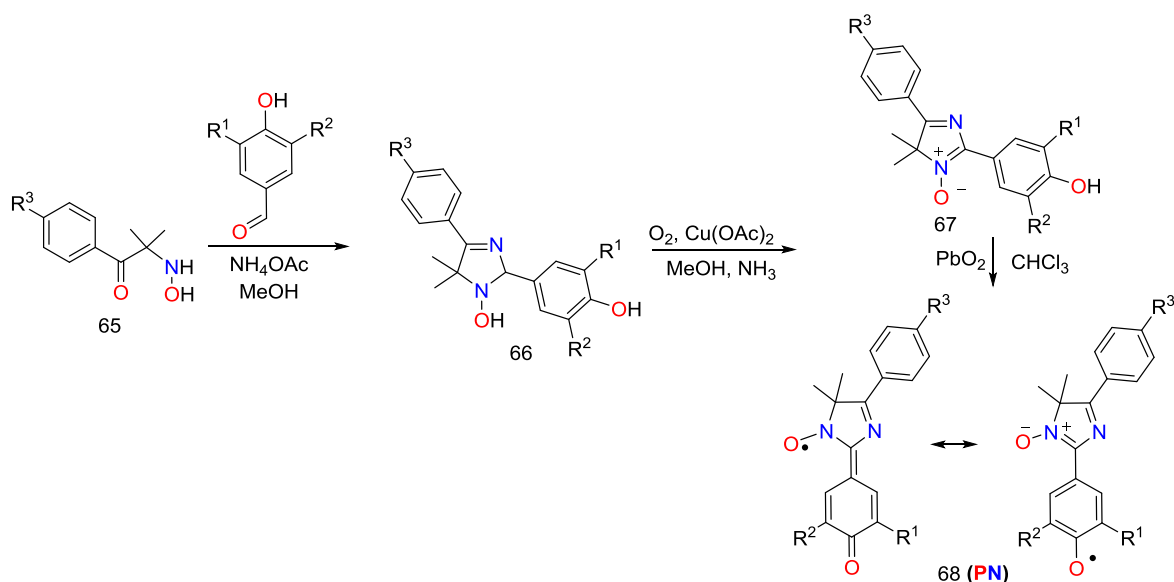


Схема 18. Синтез и генерирование персистентных ГФНР с алкильными группами в положениях 3,5-фенольного цикла

Таблица 1. Ряд новых соединений, полученных в исследовании и более подробно описанных в публикации¹¹⁸.

Номер соединения	R ³	R ¹	R ²
66-68a	H	Me	Me
66-68b	H	Me	Cychex
66-68c	H	<i>i</i> -Pr	<i>i</i> -Pr
66-68d	H	Cychex	Cychex

66-68e	H	<i>t</i> -Bu	<i>t</i> -Bu
66-68f	F	Me	Me
66-68g	F	Me	Cyhex
66-68h	F	<i>i</i> -Pr	<i>i</i> -Pr
66-68i	F	Cyhex	Cyhex
66-68j	F	<i>t</i> -Bu	<i>t</i> -Bu
66-68k	Br	Me	Me
66-68l	Br	Me	Cyhex
66-68m	Br	<i>i</i> -Pr	<i>i</i> -Pr
66-68n	Br	Cyhex	Cyhex
66-68o	Br	<i>t</i> -Bu	<i>t</i> -Bu
66-68p	OH	Me	Me
66-68q	OH	<i>i</i> -Pr	<i>i</i> -Pr
66-68r	OH	Cyhex	Cyhex
66-68s	OH	<i>t</i> -Bu	<i>t</i> -Bu

Термодинамическая устойчивость органических радикалов (от персистентности до высокой стабильности) является важным параметром, характеризующим потенциальную возможность их дальнейшего использования в химии магнитных и электроактивных материалов. Нами* (ЭПР- и кинетические эксперименты были проведены н.с. НИОХ, к.х.н. Зайцевой Е.В.) была проведена ее сравнительная оценка для серии полученных ГФНР **68**. Спектры разбавленных растворов соединений **68a-o** в PhCH₃ записывали сразу после генерирования соответствующего радикала и далее после выдерживания раствора в атмосфере аргона при 296К в течение 1 ч, затем сравнивали двойные интегралы полученных спектров. Оказалось, что радикалы, содержащие оба первичных и третичных алкильных заместителя при С-3(5) феноксильного ядра **68a-d,f-i,k-n** являются персистентными и существуют в растворе в течение нескольких часов. Наименее стабильными оказались радикалы **68b,g,l**, содержащие несимметричные заместители - метильную и циклогексильную группы; так после 1 ч выдерживания в растворе сохраняется лишь половина первоначального количества радикала. Неожиданно, феноксил-нитроксиды **68a,f,k** с двумя метильными группами у феноксильного центра оказались сопоставимы по стабильности с радикалами **68c,d,h,i,m,n** содержащими *изо*-пропильные или циклогексильные заместители в этих положениях (вид спектров см. гл. 5.1, Рис. 37) Для измерения кинетики разложения спектры разбавленных растворов

радикалов **68c,d** в PhCH₃ записывали каждые 10 мин в течение 4 ч. Двойные интегралы полученных спектров использовали для оценки концентраций парамагнитных соединений в растворах. Полученные кинетические кривые приведены на рисунке 16. Видно, что радикалы разлагаются по кинетике 1-го порядка примерно с одинаковой скоростью, константы их разложения были оценены, как $1.2 \times 10^{-4} \text{ сек}^{-1}$. Радикалы **68e,j,k** с четвертичными *трет*-бутильными заместителями у феноксильного центра – высокостабильные соединения, они могут быть выделены в твердом виде и храниться без изменения в течение продолжительного времени при комнатной температуре.

Попытки окисления 4*H*-имидазол-3-оксидов **67p-s**, содержащих *пара*-гидроксигруппу у арильного заместителя при атоме С-5 ($R^3 = \text{ОН}$) не привели к генерированию соответствующих персистентных ГР **68p-s**, что, по-видимому, связано с быстрым процессом восстановления образующегося парамагнитного центра за счет его межмолекулярного взаимодействия с лабильной фенольной группировкой.

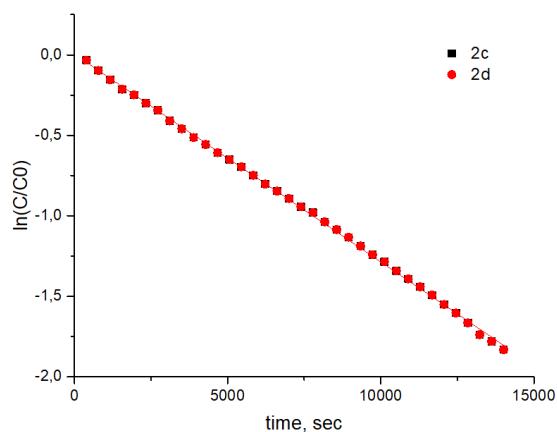


Рисунок 16. Кинетика разложения радикалов **68c** и **68d** в PhCH₃ в атмосфере аргона

ГЛАВА 3. ФУНКЦИОНАЛИЗАЦИЯ ГФНР НА ОСНОВЕ ПАЛЛАДИЙ-КАТАЛИЗИРУЕМЫХ РЕАКЦИЙ КРОСС-СОЧЕТАНИЯ

3.1 Кросс-сочетание по реакции Сузуки-Мияура

Продолжая изучение реакционной способности нового класса стабильных парамагнетиков, ГФНР ряда 4*H*-имидазол-*N*-оксида¹¹⁹, мы остановили свое внимание на возможности модификации *para*-галогенарильной группы, находящейся в положении 5 гетероцикла, с использованием реакции Pd-катализируемого кросс-сочетания, в частности процесса Сузуки-Мияура.

Мы предположили, что введение в *para*-положение арильного фрагмента при атоме С-5 заместителя электроноакцепторного типа с –М-эффектом должно приводить к дополнительной стабилизации радикального центра за счет дальнейшего перераспределения электронной плотности неспаренного электрона по сопряженной системе бифенила. С другой стороны, осуществление такой реакции означало бы расширение практического потенциала феноксил-нитроксидов, в частности, с использованием возможности конструирования на их основе диадных и триадных молекулярных систем. В последние годы, в связи с созданием принципиально новых смарт устройств (smart devices) на основе полностью органических материалов возрос интерес исследователей к диадам и триадам типа DA (донор-акцептор) или ADA (акцептор-донор-акцептор), в которых функцию акцептора выполняет группировка, содержащая стабильный радикал.^{120, 121, 122, 123, 124, 125} Данные системы интересны как молекулярные переключатели (переходящие в растворе или в кристаллическом состоянии из нейтрального состояния в цвиттер-ионную форму под действием внешних факторов – температуры, давления или света), способные, например, проявлять в твердом виде свойства проводников¹²⁶. Примеры некоторых таких диад и триад приведены на рисунке (Рисунок 17).

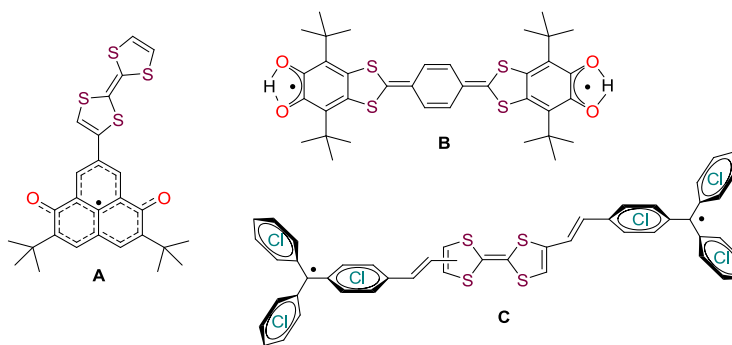


Рисунок 17. Некоторые примеры электроактивных диад и триад на основе стабильных радикалов: оксофеналилоксильного (А)¹²⁷, ди-*трет*-бутил-*орто*-семихинонильного (В)¹²⁸, тритильного (С)¹²⁹

В зависимости от кинетической стабильности различных типов радикалов, существует два принципиально различных типа их функционализации. Первый способ заключается во взаимодействии диамагнитных предшественников радикалов по реакционноспособной группировке с различными нуклеофильными или электрофильными реагентами, при этом радикальный центр генерируется на заключительной стадии при обработке продукта окислителем (или избытком электрофильного реагента). Второй метод состоит в обработке парамагнитного соединения мягким селективным реагентом, чей окислительно-восстановительный потенциал не способен вызвать редокс-трансформации радикального фрагмента. В этом отношении Pd-катализируемые реакции С-С кросс-сочетания (в частности, процесс Сузуки-Мияура) для разных типов персистентных радикалов проводились как по первому, так и по второму способам. Например, термически нестабильные нитроксильные радикалы, стабилизированные сопряжением нитроксильной группы с бензольным ядром (*трет*-бутиларильный, тетрагидрохинолильный, [3,1]-бензоксазинильный и дигидроакридилый) вводились в реакцию Сузуки-Мияура в виде их стабильных прекурсоров, вторичных аминов, а после образования продуктов кросс-сочетания, последние были переведены в нитроксилы действием *m*-CPBA с выходами 37-70%^{130, 131, 132}. В то же время, гораздо более стабильные иодарилпроизводные бензотриазинильного радикала (т.н. радикалы *Блаттера*^{133,134,135}), вердазилы¹³⁶ и изоиндолиноксилы¹³⁷ легко вступают в реакцию-кросс сочетания с арилборными кислотами, либо с триолборатными солями, имеющими в отличие от кислот,

большую реакционную способность. В зависимости от числа атомов иода в арильных заместителях, были получены продукты как моно-, так и ди- и три-кросс-сочетания без потери радикального центра. Выходы варьировались от 97% для продукта моно-кросс-сочетания, до 67% для ди- и 52% для триарилзамещенного соединения. Что касается парамагнитных производных на основе имидазола, в литературе имелось лишь одно сообщение, посвященное изучению реакции *Сузуки-Мияура* для нитронил-нитроксильных радикалов ряда 4,5-дигидроимидазола, содержащих при атоме С-2 гетероцикла *орто(мета)*-иодарильную группу. Не очень высокий выход продуктов кросс-сочетания в этой реакции (40-43% для *орто*-иодпроизводного, 44% для *мета*-иодпроизводного) авторы связывали главным образом с конкурентным процессом деструкции нитронилнитроксида, происходящим при повышенной температуре в типичных условиях кросс-сочетания (80°C, 2 ч).¹³⁸

В связи с вышеизложенным, представляло интерес выяснить, как поведут себя гибридные феноксил-нитроксильные радикалы в условиях реакции *Сузуки*, в частности, окажутся ли они достаточно стабильными, чтобы сохранить парамагнитный центр. Кроме того, мы не обнаружили в базах данных упоминаний о реакциях кросс-сочетания по *Сузуки* для 5-(галогенарил)производных 4*H*-имидазолов и их *N*-оксидов.

Для проведения экспериментов по кросс-сочетанию, в качестве субстрата нами было выбрано *пара*-иодарилзамещенное производное 4*H*-имидазола, поскольку в классических условиях проведения процесса именно иодпроизводные показывают наибольшую реакционную способность и дают количественные выходы бифенилов. Синтез исходного 5-(4-иодфенил)-производного 4*H*-имидазол-3-оксида **74** был осуществлен в 6 стадий на основе ацилирования по *Фриделю-Крафтсу* избытка иодбензола **70** хлорангидридом *изо*-масляной кислоты, последующим бромированием 4-иод-*изо*-бутирофенона, дальнейшей обработкой бромпроизводного **71** гидроксиламином, гидролизом полученного 2-гидроксиламинооксима, кипячением с концентрированной бромистоводородной кислотой, конденсацией полученной соли 2-гидроксиламинокетона **72** с 4-

гидрокси-3,5-ди-*tert*-бутилбензальдегидом **9** в присутствии ацетата аммония и финальным окислением 2-арил-2,5-дигидроимидазола **73** до соединения **74** (Схема 19) кислородом воздуха в присутствии аммиаката меди, либо избытком двуокиси марганца (последний способ оказался предпочтительным, поскольку в этом случае выход 4*H*-имидазол-*N*-оксида **74** был количественным). Гибридный феноксил-нитроксильный радикал **75N-P** образуется с выходом более 90% при обработке имидазола **74** трехкратным избытком PbO_2 .

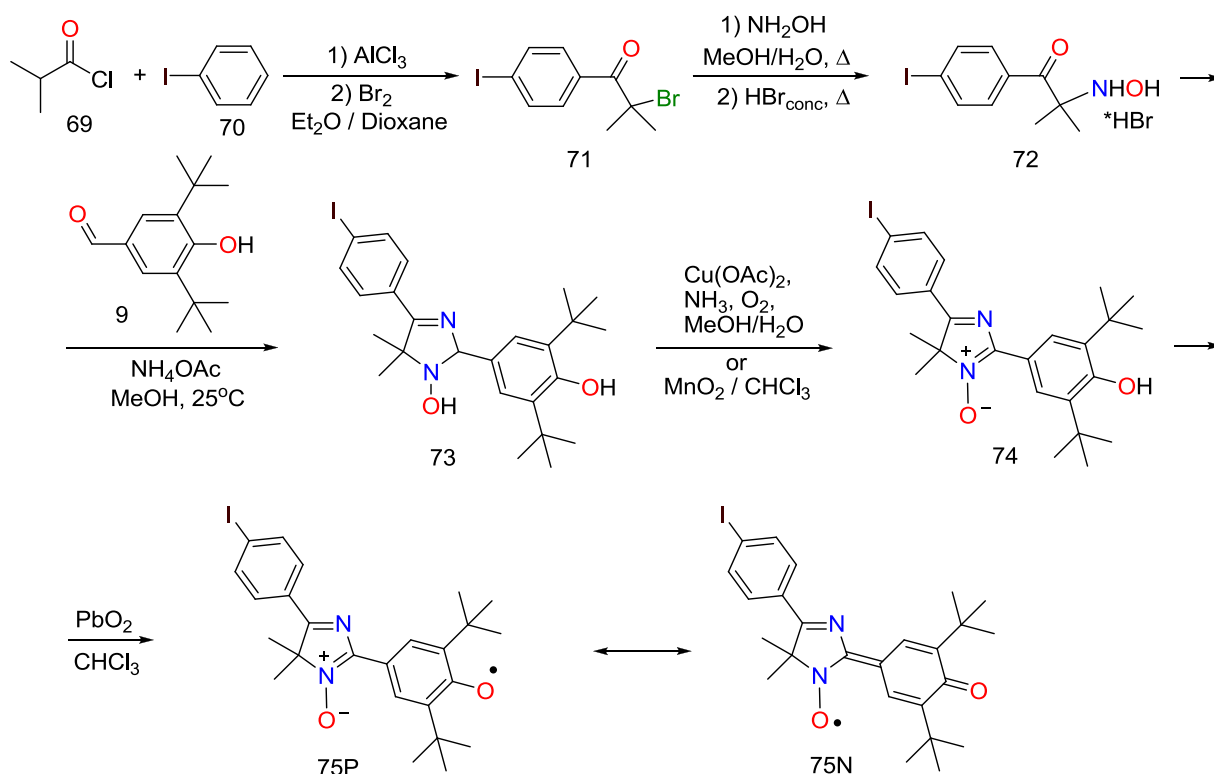


Схема 19

Мы ввели полученный гибридный радикал в типичные условия реакции кросс-сочетания, используемые в лабораторной практике (арилборная кислота **76a-d**, 5 мол% катализатора $\text{Pd}[(\text{PPh}_3)_4]$, K_2CO_3 , двухфазная система толуол – вода, 110°C , атмосфера аргона). Нагревание смеси в течение суток привело к потере раствором темно-коричневой окраски, присущей радикалу, к исчезновению реакционной смесью ЭПР-сигнала и к образованию продукта сочетания, ярко-желтого 5-бифенил-4*H*-имидазол-3-оксида **77a** практически с количественным выходом. Окислением полученного соединения диоксидом свинца в хлороформе был получен соответствующий стабильный ГФНР **78a**. В этой связи, для получения серии замещенных в бифенильном остатке гибридных

радикалов, в дальнейшем в реакцию кросс-сочетания вводился предшественник гибридного радикала, 4*H*-имидазол **74**, с целью сокращения суммарного количества стадий, необходимых для синтеза новых парамагнитных бифенильных производных. Так, имидазол **74** был вовлечен в реакцию кросс-сочетания с различными арилборными кислотами, содержащими в своем составе как донорные, так и акцепторные группы (Схема 20). Вне зависимости от характера заместителей в реагенте и стерических особенностей субстрата, конверсия имидазола **74** была полной и продукты кросс-сочетания были получены с выходами от средних до высоких (66-85%). По-видимому, стерически затрудненная фенольная группа в субстрате не оказывает существенного влияния на протекание реакции кросс-сочетания (не ингибирует процесс).

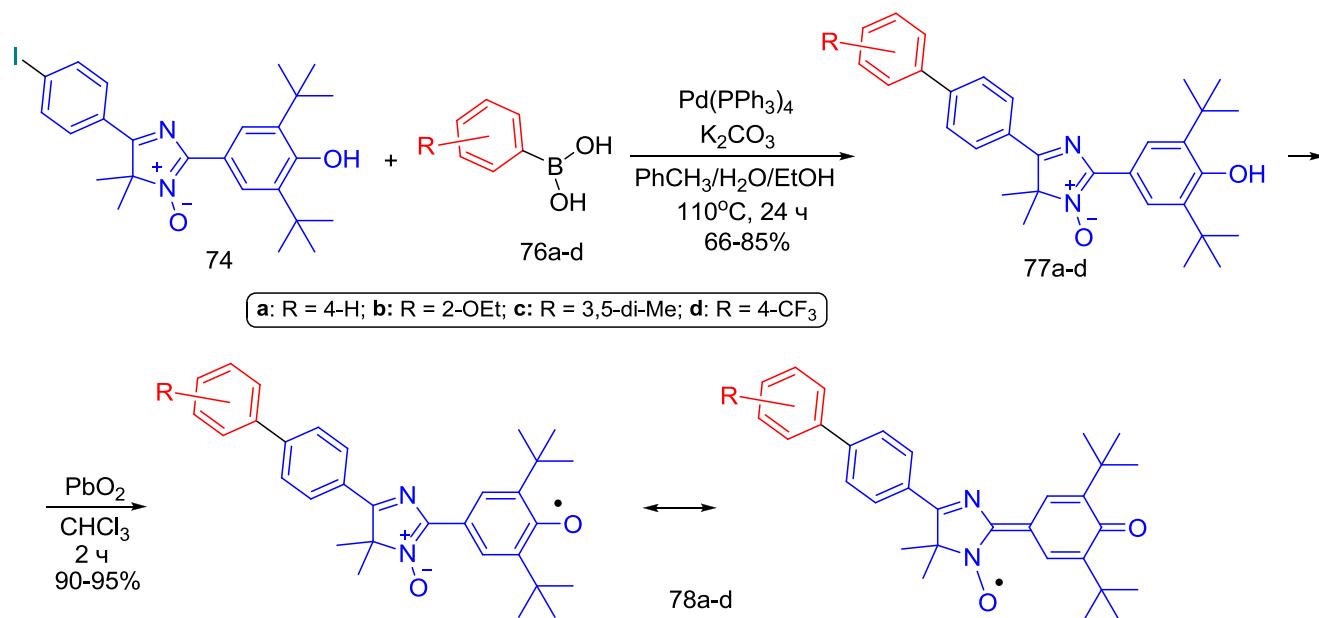


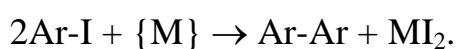
Схема 20

Интересно, что даже при выдерживании растворов полученных бифенильных производных **77a-d** на воздухе происходит их постепенное превращение в феноксил-нитроксильные радикалы, в присутствии же двуокиси свинца окисление заканчивается в течение нескольких часов и ГФНР **78a-d** образуются количественно (Схема 20).¹³⁹ Характер ЭПР-спектров полученных соединений **78a-d** (см. главу 5.1) подтвердил структурные особенности гибридных радикалов.

Для подтверждения структуры продуктов кросс-сочетания с помощью

метода РСА, были выращены подходящие кристаллы незамещенного бифенильного производного **78a**. Лучшим растворителем для этих целей оказался диполярный апротонный ацетонитрил, обладающий высокой диэлектрической проницаемостью (см. главу 5.2, Рис. 42).

Держа в руках столь реакционный субстрат как имидазол **74**, было заманчиво попробовать получить на его основе дирадикал гибридного типа, путем вовлечения 5-(*n*-иодфенил)имидазола в реакцию димеризации с образованием симметричного бифенила, несущего в положениях 4 и 4' фрагменты 4*H*-имидазола; другими словами, провести реакцию типа:



Так, мы попытались воспользоваться недавно разработанным вариантом палладий катализируемой реакции *Ульмана*, протекающей с иодаренпроизводными в отсутствии фосфиновых лигандов, в аэробных условиях, в присутствии $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ и ацетата калия¹⁴⁰. В условиях, описанных китайскими авторами (10 mol% $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, 5 экв KOAc, Me_2CO , 100°C), имидазол **74** оставался неизменным даже спустя 24 ч нагревания в герметичной ампуле.

Ранее, Хигучи и Куртом был предложен весьма практичный одноколбовый синтез димерных полигетероциклических соединений (бис(терпиридинов)), проходящий как тандемный процесс образования из 4'-(*пара*-бромфенил)терпиридина по реакции *Мияура* соответствующего борного эфира с последующим сочетанием по реакции *Сузуки* в специально подобранных контролируемых условиях (температура, растворитель, основание, количество борсодержащего реагента, Pd-катализатор)¹⁴¹. Мы попробовали применить описанные условия к нашему имидазолу **74** в надежде получить подобное бифенильное производное.

Действительно, взаимодействие двух эквивалентов иодпроизводного **74** с бис(пинаколато)дибором (B_2pin_2) **79** и ацетатом калия в качестве основания в присутствии дихлоробис(трифенилфосфин)палладия в ДМФА при нагревании до 110-115°C привело к выпадению из реакционной смеси с высоким выходом темно-оранжевого осадка продукта самосочетания, димера **81** (Схема 21). По-

видимому, данная реакция проходит с образованием промежуточного 2-арилдиоксаборолана **80**, который реагирует далее с избытком субстрата **74**, приводя к бифенильному производному **81**.

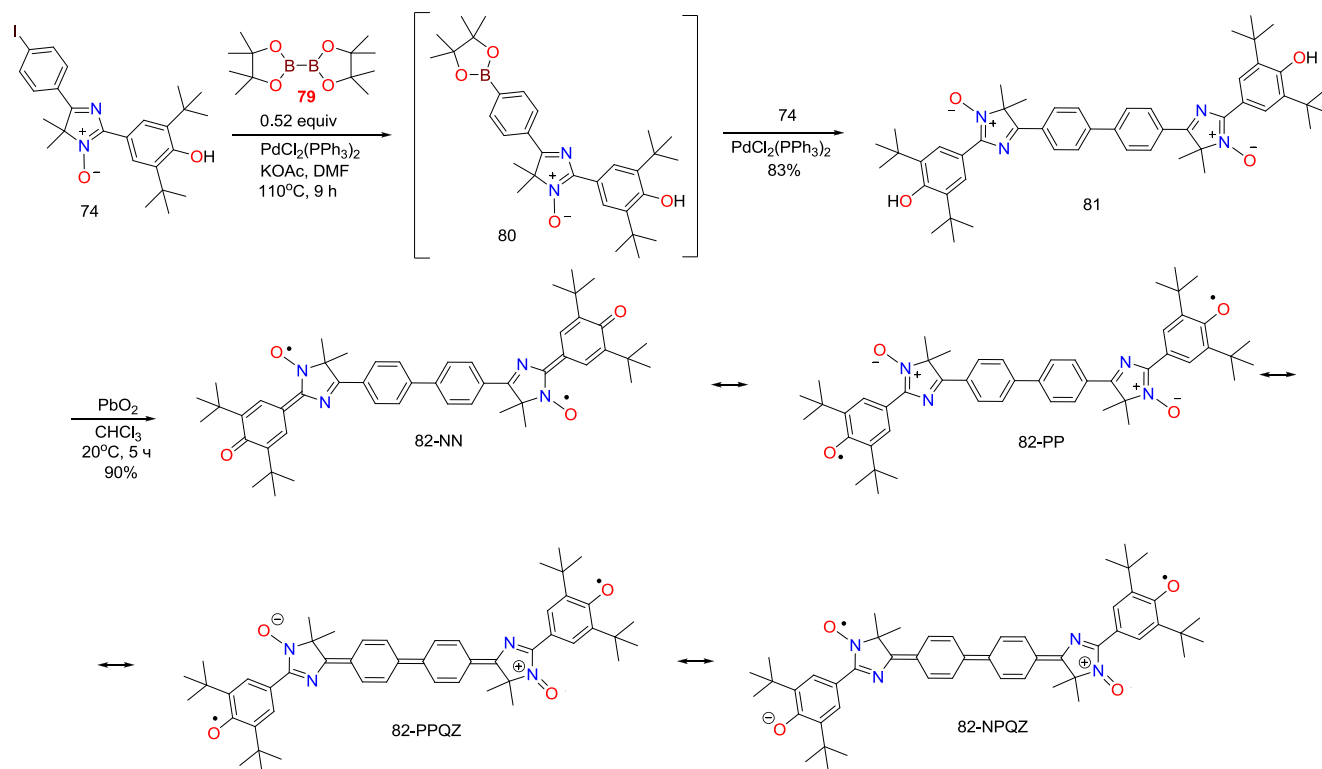


Схема 21

Полученный бифенил-бис(имидазол) **81** обладает крайне низкой растворимостью в обычных органических растворителях (ДМФА, ДМСО, спирты, галогенуглеводороды), поэтому был выделен из реакционной смеси практически количественно. Для отделения выпавшего продукта от соединений палладия и неорганических примесей, мы воспользовались методом горячей экстракции кипячением осадка с хлороформом. Как и в случае бифенильных производных имидазола **78a-d**, выдерживание раствора продукта сочетания или нагревание в атмосфере кислорода приводит к окрашиванию раствора в темно-оранжевый цвет, что обусловлено образованием устойчивых феноксил-нитроксильных радикалов.

Для доказательства структуры полученного димерного продукта помимо данных элементного анализа, мы использовали спектроскопию ЯМР. Так, в спектрах бис(имидазола) **81**, записанных в растворе трифторуксусной кислоты, наблюдаются наборы сигналов, характерные для симметричной структуры. К примеру, в спектре ПМР бис(имидазола) **81** характерными сигналами являются

сдвинутые в слабопольную часть спектра синглеты *гем*-метильных и *трет*-бутильных групп, при 2.06 и 1.57 м.д., соответственно. Протоны бифенильного фрагмента представляют AA'BB'-систему с хим. сдвигами при 8.05 и 8.51 м.д. Еще более примечательным в этом отношении (к смещению сигналов в слабопольную часть спектра) является спектр ^{13}C . Так, слабопольные сигналы при 163.7 м.д. и 191.6 м.д. были отнесены к атомам углерода, связанным, соответственно, с атомами азота нитронной и иминогруппы гетероцикла (что соответствует смещению данных сигналов в слабое поле на 16-17 м.д.). Данное обстоятельство, по-видимому, может быть объяснено сменой классического растворителя для спектроскопии на «нетрадиционный». Так, известно, к примеру, что CF_3COOH способна протонировать ряд органических соединений, например, кетоны¹⁴², различные иминопроизводные¹⁴³, циклические нитроны¹⁴⁴, сдвигая в спектре ЯМР ^{13}C сигнал атома углерода при двойной $\text{C}=\text{X}$ связи в слабое поле на величину от 1.5 до 27.5 м.д.

Окисление бифенил-бис(имидазола) **81** большим избытком диоксида свинца (~20 эквивалентов) в разбавленном растворе хлороформа в течение 5 ч привело к полной конверсии бис(фенола) **81** и количественному образованию гибридного дирадикала **82**, который был выделен в твердом виде, в форме темно-коричневого порошка после фильтрования от избытка окислителя и осторожного упаривания растворителя. Вещество хорошо растворимо в галогенуглеводородах (хлористый метилен, хлороформ, CCl_4) и достаточно ограниченно растворяется в неполярных и апротонных растворителях (гексан, эфир, ацетон, ацетонитрил). Стоит отметить, что это первый пример образования стабильного феноксил-нитроксильного дирадикала, который, по-видимому, может существовать в различных гибридных формах (NN, NP, PP), включая сюда экзотические бирадикальные специ, имеющие цвиттер-ионное строение, разделяемые дифенохиноновым линкером (PPQZ и NPQZ) (Схема 21). Спектральные и структурные характеристики этого необычного дирадикала, а также данные его магнитных измерений являются предметом дальнейших исследований.

При варьировании условий реакции кросс-сочетания иодпроизводного 4*H*-

имидазола **74** с B_2pin_2 нам удалось выделить с невысоким выходом диоксоторанильное производное **80**, которое можно рассматривать как интермедиат реакции *Мияура-Сузуки*. Разработка удобного метода синтеза подобного борпроизводного имидазола **80** является интересной задачей, поскольку данное соединение представляет собой реакционноспособный синтетический блок, способный к взаимодействию с самыми различными галогенариллами в условиях реакции кросс-сочетания, на основе которой можно получать не только ГФНР, но и другие дирадикалы, содержащие парамагнитные ядра различной природы.

Для решения этой задачи мы использовали более доступный, по сравнению с йодсодержащим аналогом, 5-(4-бромфенил)имидазол¹⁴⁵. Оптимизация условий реакции имидазола **83** с B_2pin_2 (в качестве палладиевого катализатора был взят $Pd(dppf)_2Cl_2$ вместо $Pd(PPh_3)_4$, а в качестве растворителя был выбран 1,4-диоксан вместо – ДМФА) привела к значительному повышению выхода целевого продукта (до 77%) (Схема 22).

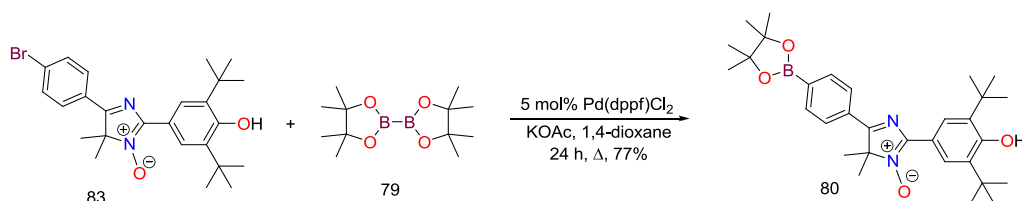


Схема 22

Наличие диоксоторанильного фрагмента в соединении **80** было доказано набором данных элементного анализа вкупе с его спектральными характеристиками. Так, в спектрах 1H помимо синглетов протонов *трет*-бутильных групп и *гем*-метильных групп гетероцикла, присутствует синглет 12 протонов с химическим сдвигом 1.35 м.д., принадлежащих четырем эквивалентным метильным группам, связанным с атомом бора через кислород. А в спектре ^{11}B этого соединения имеется один сигнал при +30,7 м.д., характерный для атома бора связанного с sp^2 -атомом углерода арильной группы.

Таким образом, нами было показано, что 5-(*пара*-иодфенил)-4,4-диметил-2-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)-4*H*-имидазол-3-оксид, обладая высокой

реакционной способностью по отношению к Pd-катализируемым процессам, способен легко вступать в реакцию *Сузуки-Мияура* как с различными арилборными кислотами, так и в одноколбовую самоконденсацию в присутствии бис(пинаколато)дибора, с высоким выходом образуя соответствующие бифенильные производные, которые далее могут быть легко окислены до гибридных моно- и дирадикалов ряда феноксил-нитроксида. Данный подход, с привлечением иных типов кросс-сочетания (реакция *Стилле*^{146 147 148}, прямое арилирование донорных гетероциклов¹⁴⁹) может быть распространен на синтез новых сопряженных дирадикалов, соответствующих A-D-A триад, в которых донорным π -линкером выступает тер(кватер)фенильный либо тер(кватер)тиофеновый фрагменты.

3.2 Кросс-сочетание по реакции Соногашира

Еще одной палладий-катализируемой реакцией, позволяющей получать симметричные диарилпроизводные бис-ГФНР, является кросс-сочетание по реакции *Соногашира*. Сравнительно недавно учеными из Тайланда была предложена оригинальная и простая методика получения арилтоланов из соответствующих арилиодидов, ключевой стадией в которой являлась реакция кросс-сочетания галогенпроизводного с ацетиленом, где донором последнего выступал карбид кальция¹⁵⁰.

Мы с успехом реализовали указанную методику на нашем субстрате, иодарилимидазоле **74**. Синтез осуществляли в ацетонитриле с добавлением капли воды (она необходима для разложения CaC_2). В качестве катализаторов реакции использовались ацетат палладия(II) (5 моль%), иодид меди(I) (10 моль%) и трифенилфосфин. В продутую инертным газом реакционную смесь добавлялся трехкратный избыток карбида кальция, триэтиламин и 1 экв. субстрата, 5-(4-иодфенил)замещенного 4*H*-имидазол-3-оксида **74**. Полная конверсия последнего наблюдалась спустя 6 ч перемешивания реакционной смеси при комнатной температуре. Продукт был выделен из реакционной смеси с помощью флеш-хроматографии с выходом 67% (Схема 23).

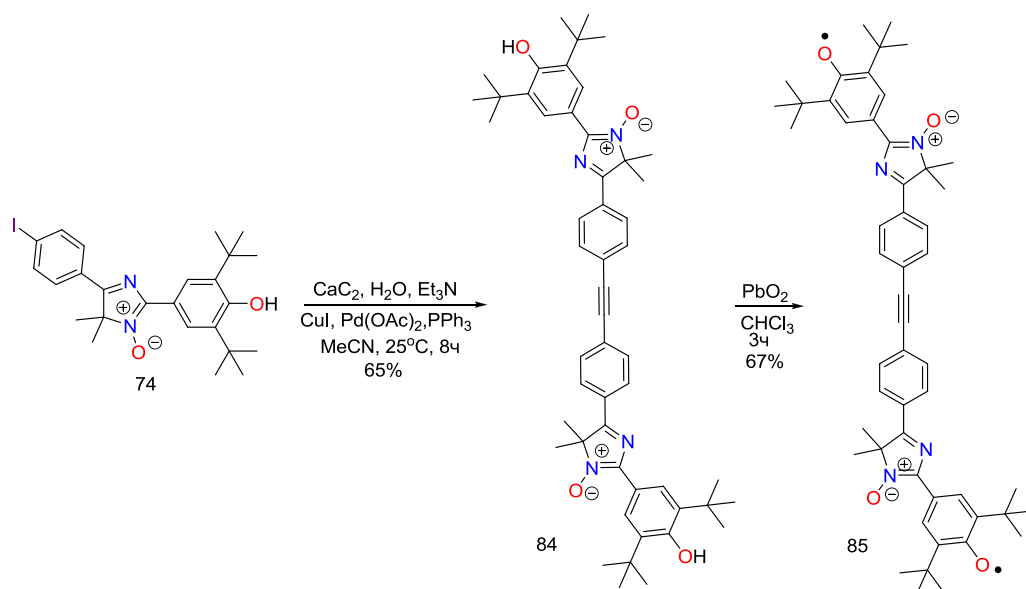


Схема 23. Синтез димерного ГФНР **85**, фениленовые ядра которого связаны посредством ацетиленового линкера.

Структура бисимидазола **84** помимо данных элементного анализа, ИК, УФ-спектроскопии, была также подтверждена спектрами ЯМР ^1H и ^{13}C , в последнем случае можно выделить наличие в спектре характерного для ацетиленовых соединений сигнала *sp*-атома углерода в области 91.9 м.д. Медленной кристаллизацией вещества из хлороформа был выращен кристалл, пригодный для проведения РСА; последний окончательно подтвердил димерную структуру бисимидазола с центральным ацетиленовым линкером (Рис. 18). Из особенностей структуры можно отметить, что фрагменты гетероциклов и толана находятся в одной плоскости (Рис. 18, проекция Б), в то время как феноксильный заместитель во втором положении имидазольного цикла выведен из плоскости на $\sim 13^\circ$.

Окисление двух фенольных групп в соединении **84** проводилось при помощи большого избытка двуокиси свинца в хлороформе, полная конверсия исходного субстрата проходила за 3 ч, в результате чего был получен единственный продукт реакции, черно-коричневый парамагнитный мелкокристаллический порошок **85**, данные элементного анализа которого соответствуют брутто-формуле дирадикала, $\text{C}_{52}\text{H}_{60}\text{N}_4\text{O}_4$. Наличие ацетиленового фрагмента и системы сопряженных ненасыщенных связей $\text{C}=\text{C}$ и $\text{C}=\text{N}$ в полученном соединении подтверждается существованием очень интенсивных

полос в спектрах комбинационного рассеивания при 2209 и 1600 см⁻¹, соответственно. (Обсуждение ЭПР-спектра и масс-спектра соединения **85** приведено в соответствующих разделах главы 5).

Несмотря на то, что растворимость соединения **85** в неполярных растворителях заметно выше, чем растворимость дирадикала с бифенильным линкером **81**, нам не удалось вырастить подходящего размера кристалл для определения структурных характеристик молекулы с помощью РСА, скорее всего, из-за проблем устойчивости данного вещества в растворах.

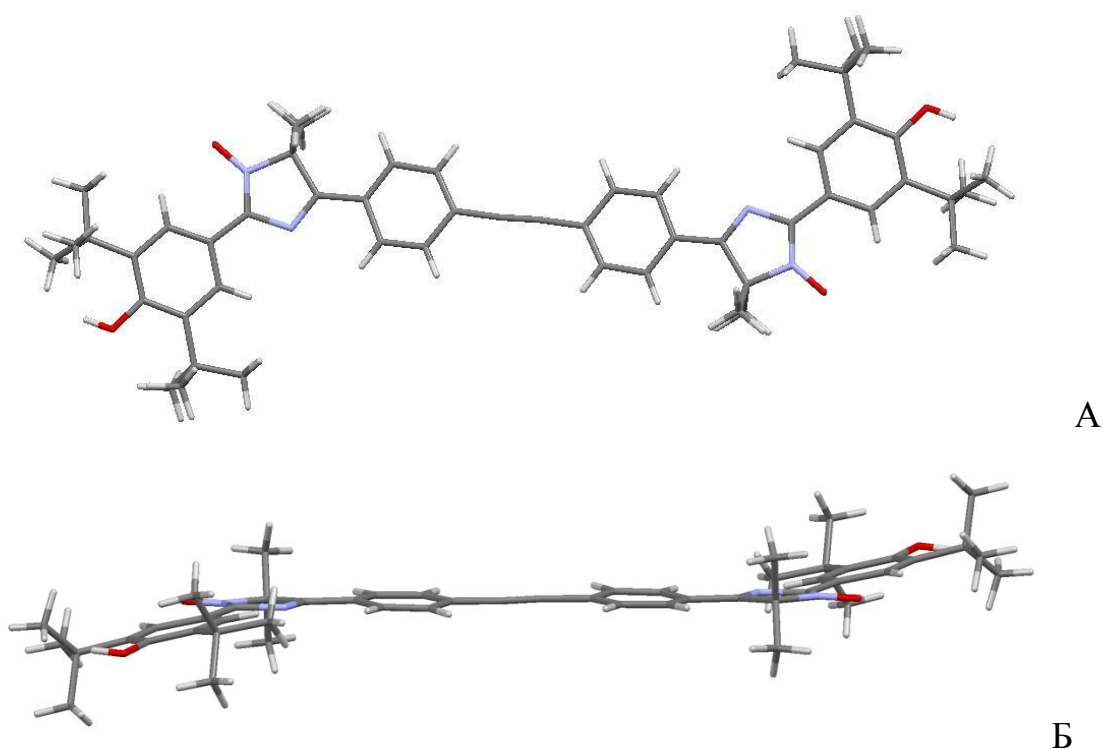


Рисунок 18. РСА бисимидазола **84**. А. Вид сверху. Б. Вид сбоку

3.3 Получение ГФНР с фениленовым линкером между парамагнитными центрами по реакции Сузуки диоксобороланпроизводного стерически затрудненного фенола с 2-(*n*-бромфенил)производным 4*H*-имидазол-3-оксида

С целью установления влияния длины цепи сопряжения между двумя потенциальными парамагнитными центрами ГФНР (нитроксильным и

феноксильным) на свойства и стабильность гибридных радикалов, нами была предпринята попытка введения между этими центрами π -линкера, фениленового мостика. Для осуществления этой идеи, мы получили 4*H*-имидазол-3-оксид с *пара*-бромфенильной группой во 2-м положении гетероцикла путем конденсации ГАК **41** с *пара*-бромбензальдегидом и последующим окислением промежуточного 2,5-дигидроимидазола **89** двуокисью марганца. Полученный имидазол **90** был вовлечен в реакцию Сузуки с арилборным эфиром, 2,6-ди-*трет*-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенолом **88**,¹⁵¹ в свою очередь синтезированным из 2,6-ди-*трет*-бутилфенола **86** путем бромирования последнего¹⁵² и взаимодействия промежуточного 4-бромпроизводного **87** с биспинаколотибором **79** в присутствии палладийорганического катализатора Pd(dppf)Cl₂.¹⁵³ Ключевую реакцию кросс-сочетания диоксаборолана **88** с 4*H*-имидазолом **90** также проводили в присутствии палладийорганического катализатора, тетракис(трифенилфосфин)палладия и высокоактивного бифенильного фосфинового лиганда SPhos. Продукт реакции Сузуки, бифенилсодержащий имидазол **91**, полученный с неплохим выходом, был подвергнут окислению в стандартных для получения ГФНР условиях, с использованием большого избытка двуокиси свинца в хлороформе (Схема **24**). Несмотря на то, что конверсия 4*H*-имидазола была полной и продукт окисления оказался единственным (контроль ТСХ), изоляция нового радикала в индивидуальном виде оказалась непростой задачей. Так, после того, как избыток окислителя был отфильтрован, а растворитель упарен, обработка твердого остатка гексаном привела к образованию маслообразной смеси, фильтрованием и промывкой которой удалось выделить лишь несколько миллиграммов кристаллического продукта. Это вещество и было анализировано методом ЭПР (см. гл. 5.1, Рис. **38**)

По-видимому, удаление окислителя из реакционной смеси и концентрирование раствора радикала приводят к его частичному разложению, что не позволяет говорить о его достаточной стабильности.

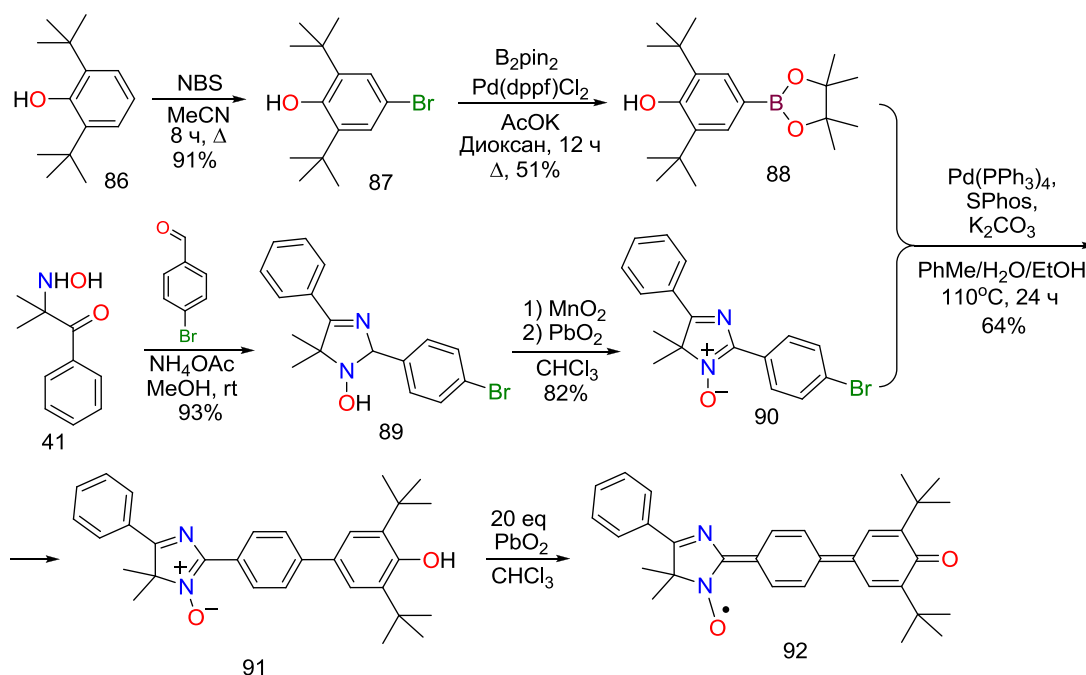


Схема **24**. (Сокращения: Sphos - 2-Дициклогексилфосфино-2',6'-диметоксибифенил; dppf - 1,1'-ферроцендиил-бис(дифенилфосфин))

3.4 О возможности синтеза гетеродирадикалов на основе реакции кросс-сочетания золотого комплекса нитронил-нитроксильного радикала ряда 4,5-дигидроимидазола (ННР) с предшественником ГФНР, производным 4Н-имидазол-3-оксида

Реакции кросс-сочетания, катализируемые палладий-содержащими реагентами можно применять и для синтеза гетеродирадикалов, имеющих триплетное основное состояние и значительную величину внутримолекулярного обмена ферромагнитного характера. В общем случае, степень бирадикального характера x в молекуле может варьироваться от 0 (полностью закрытая оболочка) до 1 (полностью открытая оболочка) с общим спиновым угловым моментом $S = 0$ для синглета и $S = 1$ для триплетных состояний, которые можно предсказать, применяя модель четности Овчинникова¹⁵⁴. В последнее время значительно возросло число работ, посвященных синтезу стабильных бирадикалоидных молекул на основе сопряженных феноксилов, которые в большинстве случаев имеют дело с синглетным электронным основным состоянием молекулы,

значительным ее бирадикальным характером ($x \sim 0.7-0.8$) и небольшим размером энергетической щели между синглет-триплетным переходом (порядка ~ 0.065 eV)¹⁵⁵.

Мы попробовали реализовать подход к получению гетеродирадикалов, содержащих в своем составе парамагнитные ядра нитронил-нитроксида (ННР) и феноксил-нитроксида через разработанный нами метод кросс-сочетания галогенарилпроизводных 4*H*-имидазола. В качестве второго партнера для данной реакции было выбрано высокоактивное функциональное производное ННР **93**. Так, ранее в 2014 году группой ученых из Японии под руководством проф. Окада был изолирован и охарактеризован комплекс, состоящий из ННР, трифенилфосфиновой группировки и атома золота **93**¹⁵⁶. Было показано, что в присутствии палладиевых катализаторов, полученный комплекс вступает в реакции кросс-сочетания с ароматическими галогенидами, сохраняя при этом парамагнитный центр. Взаимодействие было наиболее результативно, если в качестве галогена выступал атом йода.

В этой связи, изучая возможность получения гетеродирадикалов с последующим исследованием их свойств, в сотрудничестве с д.х.н. Е.В. Третьяковым и к.х.н. Трошковой Н.М. (ЛИНИРР НИОХ СО РАН) были осуществлены реакции кросс-сочетания Au-производного ННР **93** с 5-(*n*-иодарил)- и с 5-(*m*-иодарил)-4*H*-имидазол-3-оксидами **74** и **94b*** с получением парамагнитных продуктов сочетания, *n*- и *m*-производных **95a** и **95b** с высокими выходами (73% и 79%, соответственно) (Схема 25).

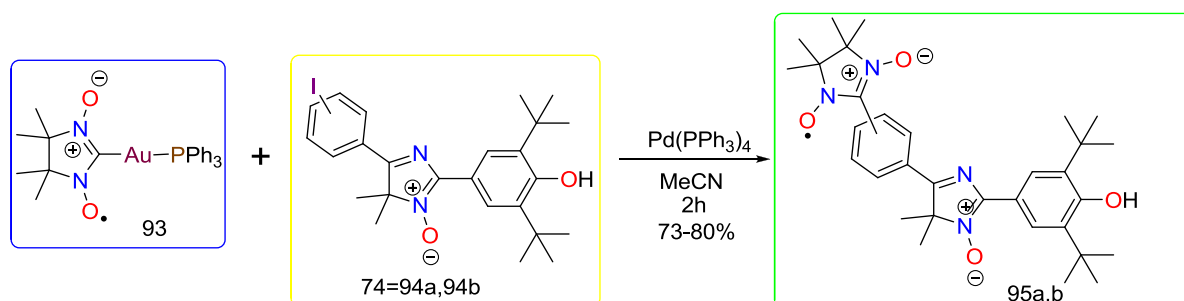


Схема 25

* 5(*m*-Иодарил)-4*H*-имидазол-3-оксид **94b** был синтезирован и любезно предоставлен для работы магистрантом НГУ Юй Айся.

Полная конверсия исходного 4*H*-имидазол-3-оксида **74** наблюдалась спустя 2 ч с начала реакции проводимой в ацетонитриле при 60°C в атмосфере аргона. После обработки, из реакционной смеси, был выделен осадок, кристаллизацией которого из двойного раствора хлороформ-гептан удалось вырастить подходящие для РСА игольчатые зеленые кристаллы. По данным рентгеноструктурного анализа данное вещество соответствовало продукту кросс-сочетания, 2-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)-5-(4-(4,4,5,5-тетраметил-3-оксидо-4,5-дигидро-1*H*-имидазол-2-ил-1-оксил)фенил)-4,4-диметил-4*H*-имидазол-3-оксид **95a**. Его молекулы разупорядочены и включают в кристаллическую решетку растворитель - хлороформ.

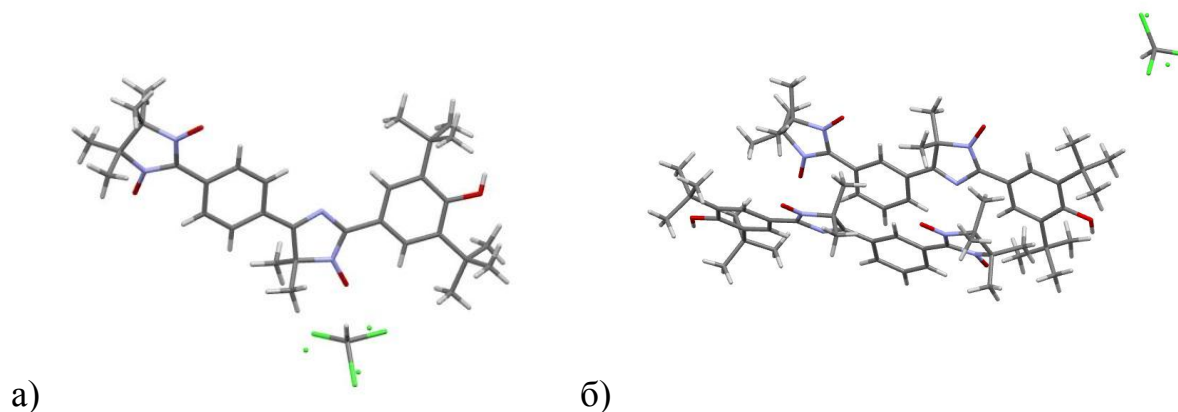


Рисунок 19. Данные РСА для *n*-NN-Im **95a**(а) и *m*-NN-Im **95b**(б).

Изомерный радикал **95b** был получен и в реакции ННР **93** с 5-(*м*-иодарил)-4*H*-имидазол-3-оксидом **94b**. Для него также был выполнен рентгеноструктурный анализ (Рис. 19 (б)).

В спектрах ЭПР полученных ННР, записанных для 10^{-4} М растворах в толуоле, наблюдаются пять линий, типичных для нитронил-нитроксильных радикалов с характерной константой СТВ для равнозначных атомов азота $A_{N1, N3} = 0.725 \div 0.75$ мТл (Рис. 20)

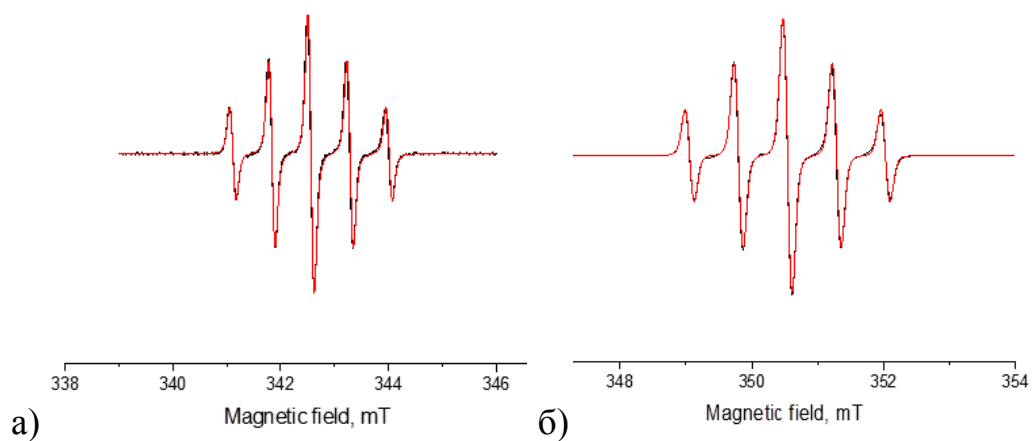


Рисунок 20. ЭПР радикалов: а) **95a**, $g=2.0063$, $A_{N1}=A_{N3}=0.725(3)$ мТл; б) **95b**, $g = 2.0061$, $A_{N1}= A_{N2} = 0.75$ мТл

Таким образом, показано, что иодарилпроизводные 4*H*-имидазол-3-оксида могут быть удобными партнерами для реакций кросс-сочетания с функциональными производными ННР.

ГЛАВА 4. Изучение подходов и синтез перспективного 2-гидроксиламинокетона, 1-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)-2-(гидроксиамино)-2-метилпропанона. Обнаружение легкой реакции декарбонилирования при взаимодействии α -бромкетона стерически затрудненного фенола с бензальдоксимат-анионом.

Последовательно изучая влияние природы заместителей на стабильность и свойства ГФНР в ряду 4*H*-имидазол-3-оксидов, мы задались вопросом, а что произойдет при изменении топологии местонахождения «ключевого заместителя» – фрагмента стерически затрудненного фенола, при перемещении его из середины цепи сопряжения в ее начало? Другими словами, станет ли устойчивым изомерный гибридный радикал **96**, если ди-*трет*-бутилфенольную группировку переместить из положения С-2 4*H*-имидазол 3-оксида в положение С-5 (Рис. 21)? Следуя ранее осуществленной стратегии синтеза ГФНР, для реализации подобной идеи требовалось получить ключевое базовое соединение, 2-гидроксиламинокетон **97**.

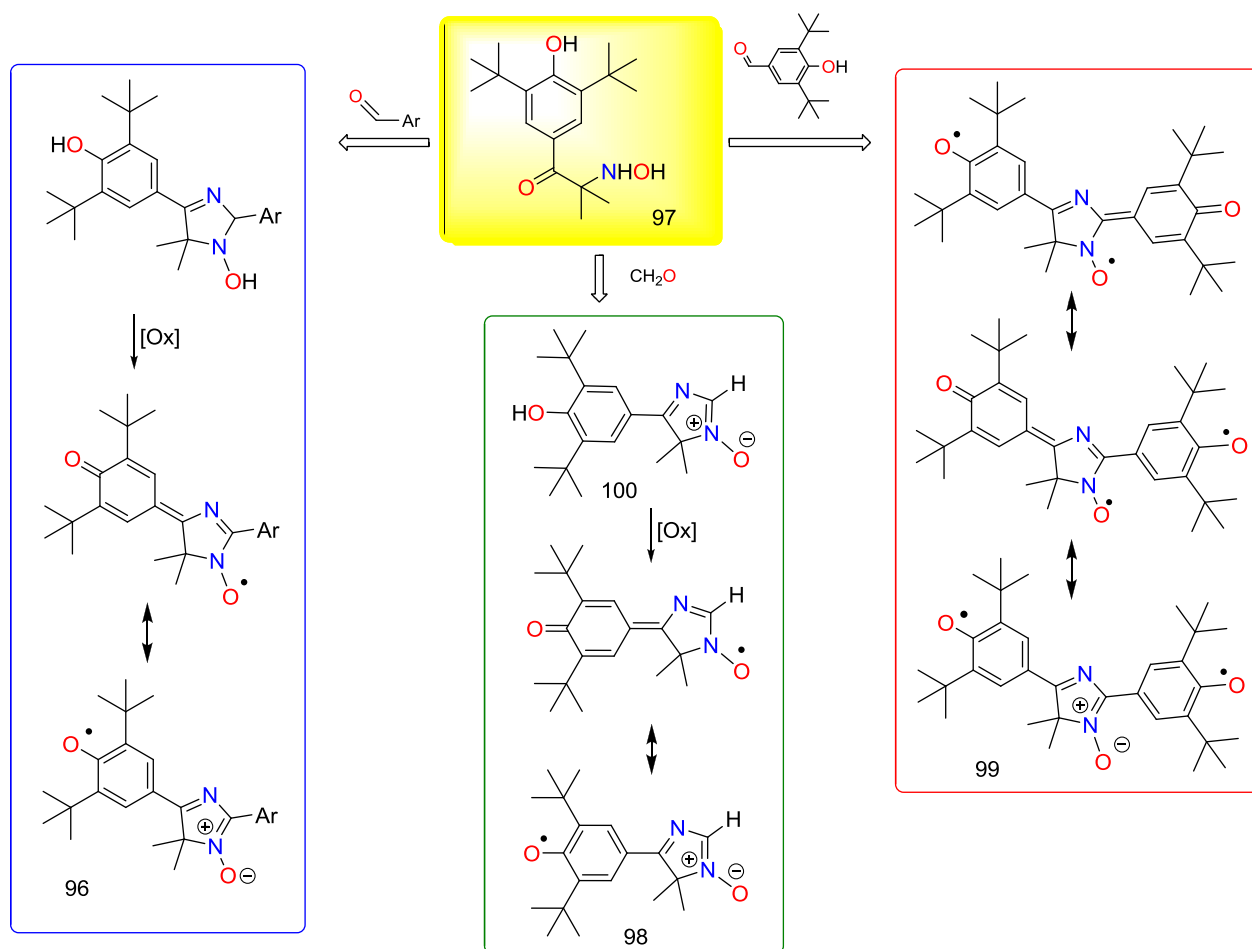


Рисунок 21

Этот синтетический блок на основе стерически затрудненного фенола мог бы стать родоначальником нового подкласса стабильных гибридных моно- (**96**, **98**) и дирадикалов **99**, в том числе «дуалистичной» спиновой ловушки **100**, объединяющей в своем составе два активных центра различной природы – циклического альдонитрона и пространственно-затрудненной фенольной группы (ср.¹⁵⁷)(Рис. 21).

Для получения гидроксиламинокетона **97** нами была предложена синтетическая схема, использующая в качестве стартового соединения коммерчески доступный 2,6-ди-*трет*-бутилфенол и включающая ацилирование ОН-группы с одновременной перегруппировкой Фриса и последующее бромирование кетона **101**. Обработка полученного бромпроизводного **102** трехкратным избытком солянокислого гидроксилamina как при комнатной температуре, так и при нагревании не привела к скольнибудь существенной конверсии соединения **102**, поэтому мы решили воспользоваться довольно известным приемом активации низкорекционноспособных субстратов – образованием «скрытой» формы гидроксиламинопроизводного – нитрона, в реакции α -бромкарбонильного соединения с *анти*-бензальдоксимат-анионом.^{158, 159} Конечный нитрон **103** предполагалось превратить в целевой ГАК **97** реакцией гидроксиламинолиза (Схема 26):

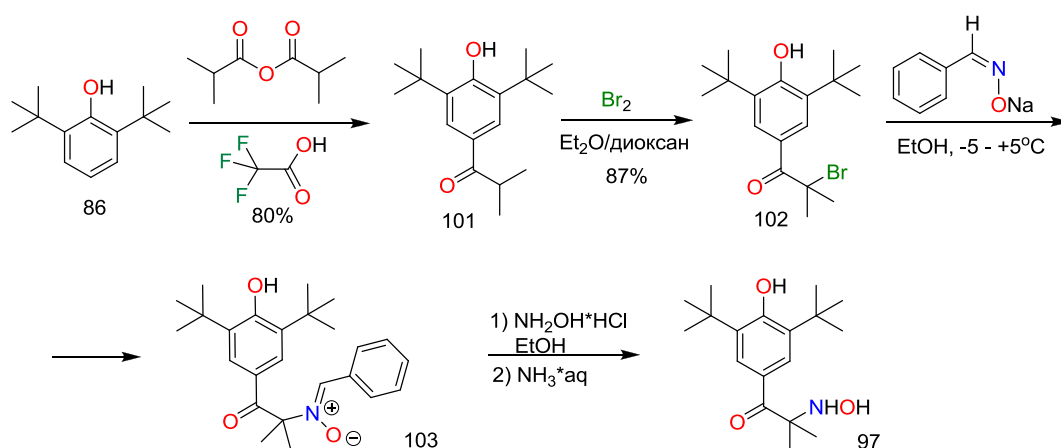


Схема 26

В ранней работе для получения (3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)-2-метилпропан-1-она **101** использовали метод ацилирования 2,6-ди-*трет*-бутилфенола заключающийся в обработке последнего смесью трифторуксусного

ангидрида и *изо*-масляной кислоты¹⁶⁰. Нами была разработана альтернативная методика получения соединения **101**, где в качестве ацилирующей смеси бралась «обратная система»: трифторуксусная кислота и изомасляный ангидрид в эквимольных соотношениях (ср.¹⁶¹). Последующее бромирование кетона **101** по методу Домбровского¹⁶² (с использованием в качестве растворителя смеси диэтилового эфира и диоксана) позволило селективно провести процесс по *sp*³-гибридному α -атому углерода карбонильной группы и получить практически количественно бромкетон **102**. Его дальнейшее взаимодействие с *анти*-бензальдоксиматом натрия проводили в среде абсолютированного этанола при температуре близкой к 0°C. После смешения реагентов и прекращения охлаждения реакционной смеси, при достижении ею температуры $\geq 8^\circ\text{C}$, мы наблюдали наряду с выпадением осадка нехарактерное для подобной реакции выделение газа. (Отметим, что при синтезе в этих же условиях аналогичного нитрона, в фенольном ядре которого не имелось *трет*-бутильных заместителей при ОН-группе, подобного выделения газа не наблюдалось). Несмотря на то, что ряд спектральных характеристик полученного осадка хорошо коррелировал с наличием в молекуле выделенного соединения **104** нитронного фрагмента (наблюдались типичный максимум поглощения в УФ-спектре при 297 нм; а также сигналы в спектре ПМР *гем*-метильных групп и протона альдонитронной группы при 1.93 и 7.21 м.д., соответственно), довольно неожиданным для нас оказалось отсутствие в ИК-спектре полосы, характерной для карбонильного фрагмента и сигнала атома углерода кето-группы в слабopольной области ¹³C ЯМР-спектра (Рис. 22).

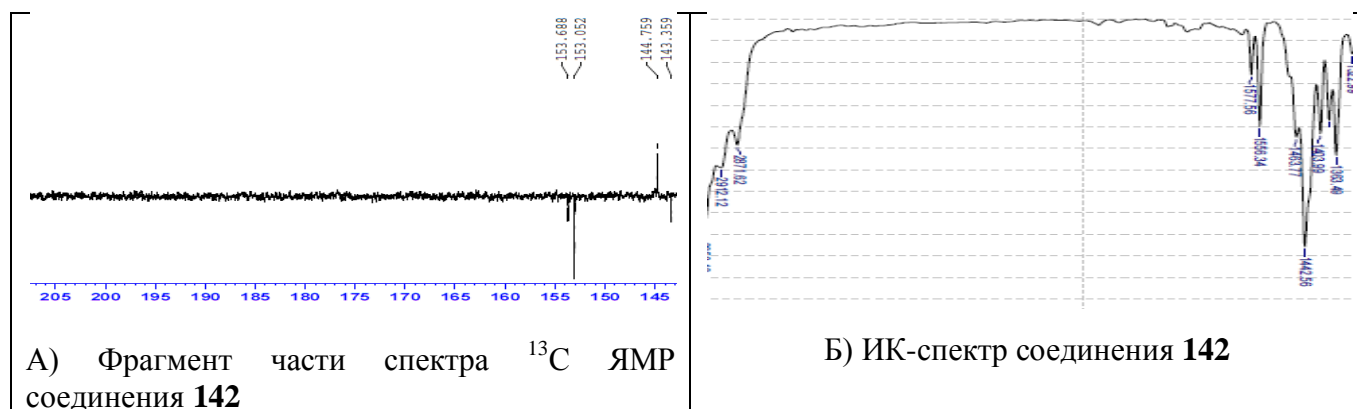


Рисунок 22

Данные элементного анализа также показали заниженное содержание углерода в выделенном соединении, и повышенное содержание водорода и азота, рассчитанное для предполагаемой брутто-формулы кетонитрона **103**.

Медленной кристаллизацией полученного вещества из этанола нами был выращен кристалл, пригодный для рентгеноструктурного анализа, в результате которого было однозначно установлено строение выпавшего в реакции осадка, им действительно оказался *N*-(арилдиметил)- α -фенилнитрон - (*Z*)-*N*-бензилиден-2-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)пропан-2-амин оксид **104** (Рис. 23).

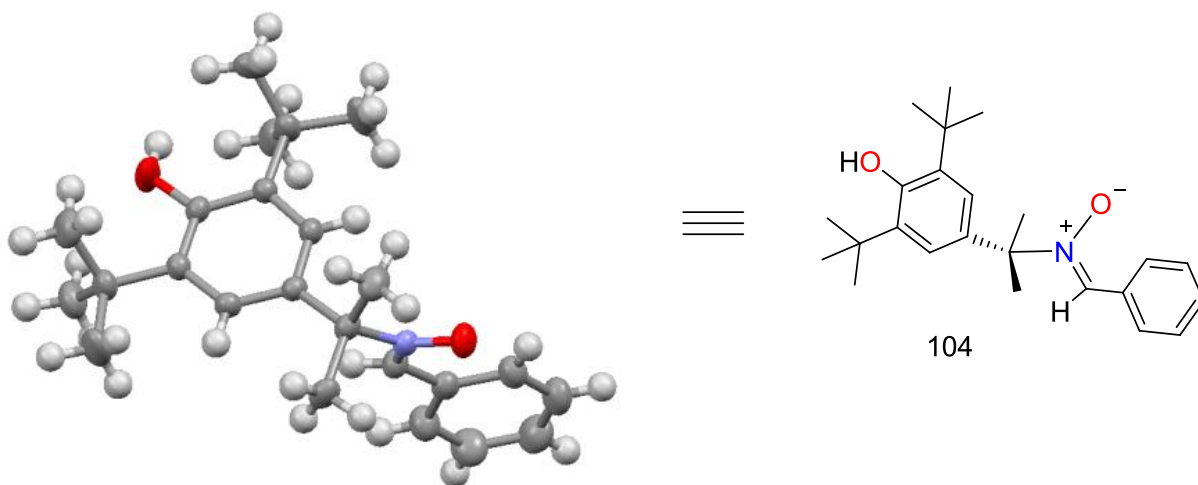


Рисунок 23

Интересной особенностью структуры нитрона **104** является практически ортогональное расположение двух плоскостей, в которых находятся ароматические кольца и связывающие их атомы ($\text{PhCH=N(O)-C}_{sp^3}$ и $\text{C}_{sp^3}\text{-Ar}$).

В литературе нам удалось найти две работы, где авторы, исследовавшие поведение бромкетона **102** в реакциях с различными нуклеофилами также столкнулись с фактами образования неожиданных продуктов: так, при восстановлении соединения **102** алюмогидридом лития количественно был получен первичный спирт **105** с «инверсным» расположением *гем*-метильной группировки;¹⁶³ в другой реакции, при действии гидроксид-аниона, наряду с дегидробромированием наблюдалась «потеря» карбонильного фрагмента и образовывался 2,6-ди-*трет*-бутил-4-изопропенилфенол **106**.¹⁶⁴

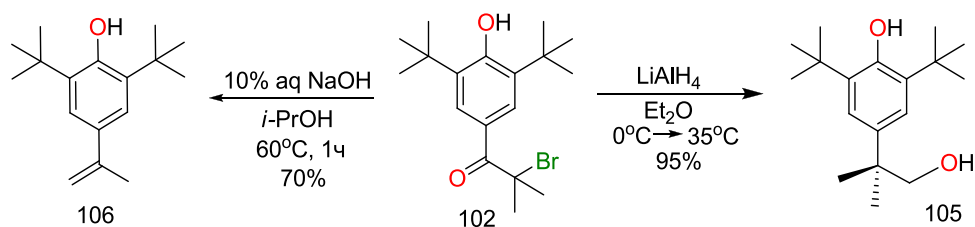


Схема 27

Мы повторили описанную нами выше реакцию еще несколько раз, меняя загрузки, начальную температуру, скорость добавления бромкетона **102** к раствору *анти*-бензальдоксимата натрия, но в каждом случае неизменно наблюдали при нагревании реакционной смеси до ~7÷10°C выделение газа и образование осадка нитрона. Мы проанализировали выделяющийся газ качественной реакцией на оксид углерода (II) (путем пропускания газа через 0.1% водный раствор хлорида палладия (II), наблюдая характерное потемнение раствора уже через несколько секунд (Рис. 24). Газово-хроматографический анализ отобранного из реакции образца газа и его сравнение с заведомым образцом СО из баллона, позволил однозначно сделать вывод о природе летучего продукта реакции.

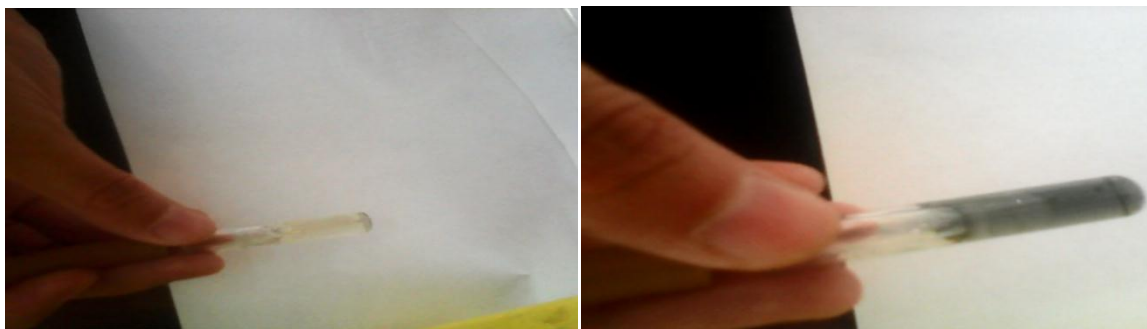
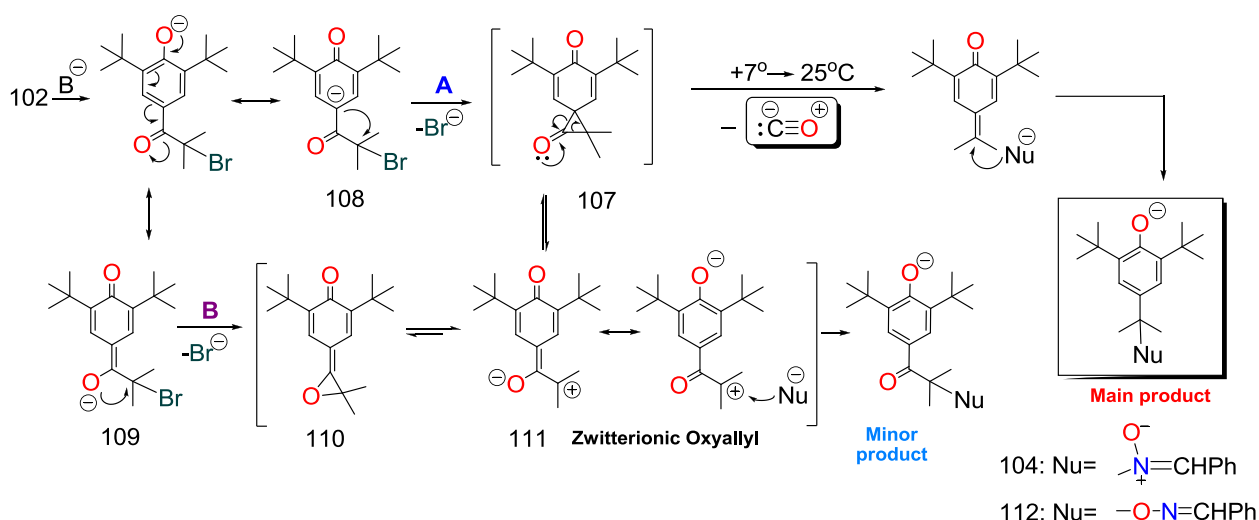


Рисунок 24. Водный раствор PdCl₂, до и после пропускания через него выделяющегося из реакционной смеси газа.

Необходимо отметить, что процессы декарбонилирования органических соединений, в первую очередь, производных кетонов и альдегидов, происходят в подавляющем большинстве случаев в довольно жестких условиях (при высоких температурах,¹⁶⁵ фотохимической активации,^{166,167,168} и зачастую в присутствии металлосодержащих катализаторов^{169, 170, 171, 172}), при этом эти превращения очень

редко наблюдаются при комнатной температуре, сопровождаясь выделением CO в свободном виде.^{173,174}

Исходя из наших результатов и имеющихся литературных данных, мы предположили, что такое легкое декарбонилирование соединения **102** может быть обусловлено образованием и последующим распадом стерически напряженного интермедиата реакции. Таким интермедиатом мог бы быть генерируемый в ходе основно-катализируемого процесса спироциклический циклопропанон **107**, образующийся аналогично первичному продукту перегруппировки Фаворского депротонированием исходного фенола **102** и дальнейшей внутримолекулярной атакой резонансно-стабилизированного карбаниона **108** по α-атому углерода карбонильной группы (путь **A**) (Схема 28). Подобного типа спироциклические циклопропаноны были постулированы как промежуточные короткоживущие высокореакционные интермедиаты в фото-перегруппировке Фаворского различных *para*-гидроксифенацилпроизводных.^{175,176} В другом варианте (путь **B**) атом кислорода енолят-аниона **109** атакует электрофильный центр с образованием оксирана **110**, который существует в равновесии с цвиттер-анионной формой оксиаллила **111** (еще одного возможного интермедиата перегруппировки Фаворского). Последний, очевидно, неустойчив и претерпевает циклизацию в спироциклопропанон **107**, либо же дает в незначительном количестве «нормальный» продукт атаки нуклеофила среды (растворителя).



Циклопропаноновый интермедиат **107** при нагревании реакционной смеси выше $+7\div+10^{\circ}\text{C}$ претерпевает перициклический процесс - хелетропный распад по согласованному одностадийному механизму¹⁷⁷ (или асинхронному пути,^{178, 179} - здесь мнения различных исследователей расходятся) с выбросом молекулы окиси углерода и превращается в реакционноспособный хинонметид, который далее взаимодействует с избытком нуклеофила и образованием продуктов декарбонилирования.

В пользу такой схемы может свидетельствовать тот факт, что увеличение стерического напряжения в циклопропаноне (имеющем 2 и более заместителей) приводит к более легкому элиминированию из него CO. Так, декарбонилирование *транс*-2,3-ди-*трет*-бутилциклопропанона происходит при нагреве в запаянной ампуле при 150°C ($\tau_{1/2} = 9.5$ час),¹⁸⁰ в то время как образование и последующий распад 2,3-диметил-2,3-дифенилциклопропанона удалось наблюдать только методом ИК-спектроскопии с временным наносекундным разрешением.¹⁸¹

Не противоречат вышеприведенному механизму декарбонилирования и результаты анализа достаточно сложной реакционной смеси, из которой помимо выпавшего нитрона **104** (выход $\sim 25\text{-}30\%$), нам удалось выделить второй основной продукт декарбонилирования, изомерный нитрону **104** *O*-эфир *син*-бензальдоксима **112** ($\sim 23\%$), образующийся вследствие изомеризации *Z*-бензальдоксима в *E*-производное в условиях реакции. Кроме того, в совсем небольшом количестве были получены в виде трудноразделимой смеси продукты «нормального» нуклеофильного (*N*- и *O*-) присоединения к цвитерионному интермедиату **111**, - соответствующий кетонитрон **103** и изомерный ему кетозэфир оксима.

Для подтверждения предполагаемой схемы декарбонилирования бромкетона **102** было проведено изучение модельной реакции этого соединения с более простым нуклеофилом, метоксид-анионом, в дейтерометаноле, в ампуле ЯМР-спектрометра (исследование проводилось сотрудником ЛМР НИОХ, к.х.н. Шернюковым А.В.). Возможные интермедиаты и продукты реакции

регистрировались по спектрам ЯМР ^1H и ^{13}C . Было установлено, что и в этом случае превалирует процесс декарбонилирования (Рис. 25).

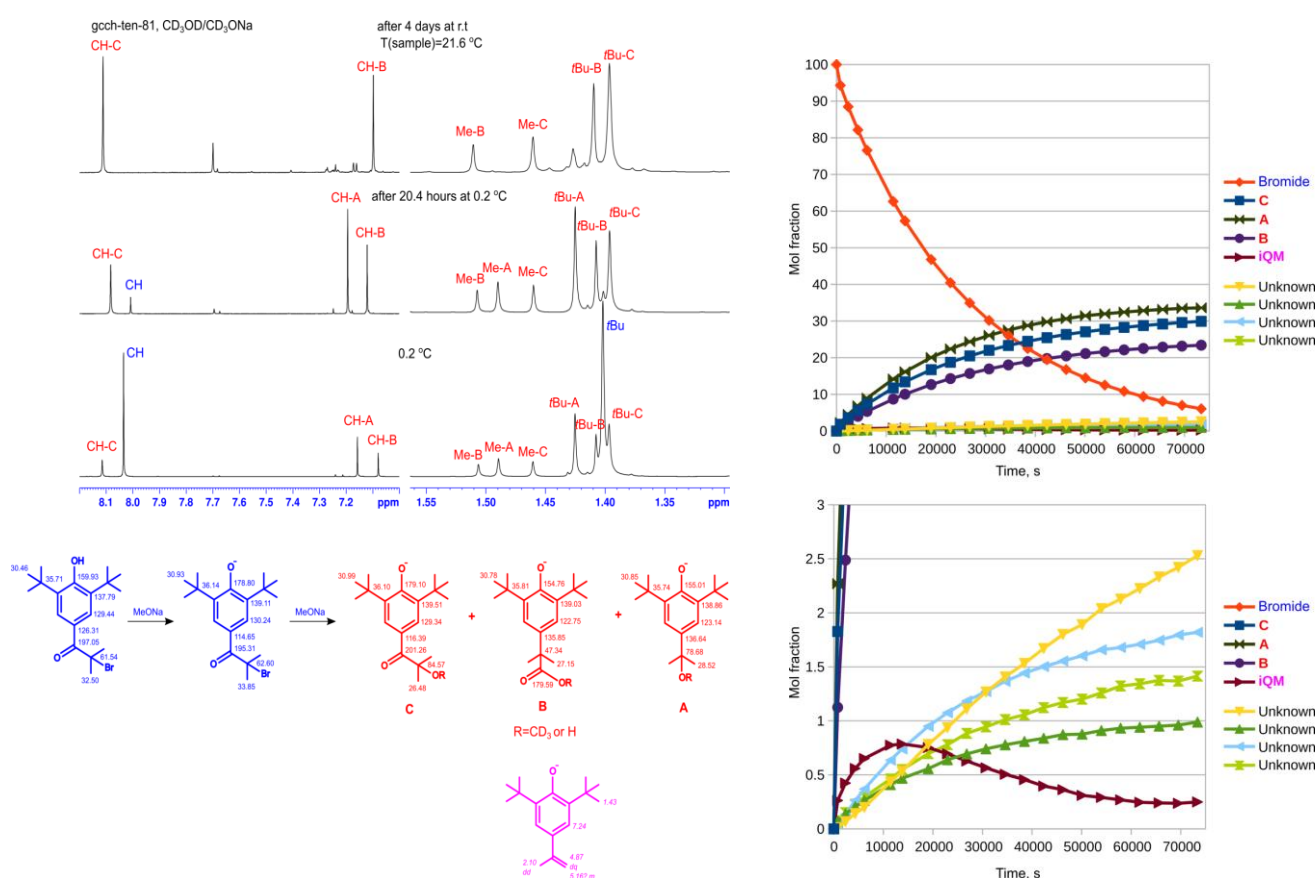


Рисунок 25. Слева – внизу: схема образования предполагаемых интермедиатов реакции; далее – снизу вверх: спектры ПМР реакционной смеси, записанные а) сразу после добавления метилата натрия к раствору бромкетона в CD_3OD при 0.2°C ; б) через 20 ч выдерживания при 0.2°C ; в) через 4 сут при комн. темп. Справа – вверху кинетические кривые, соответствующие трансформации субстрата и образованию основных интермедиатов; справа – внизу: кинетические кривые для минорных интермедиатов.

С целью предотвращения быстрого процесса депротонирования фенола при действии на бромкетон бензальдоксимат-аниона, мы попытались защитить фенольную группировку путем получения *O*-бензилпроизводного *изо*-бутирофенона взаимодействием кетона **101** с бензилгалогенидом в различных основно-катализируемых условиях реакции. Однако ни в условиях межфазного катализа (ТЭБАХ, водн. NaOH, BnCl, PhMe, 60°C , 4 сут), ни в условиях типовой методики для бензилирования стерически затрудненных фенолов (ДМФА, NaN, BnBr, -5°C , 5 час)¹⁸² образования продукта *O*-алкилирования не происходило, а

единственным выделенным из реакции соединением был продукт атаки электрофила по карбанионному центру, соответствующий 4-бензил-2,6-ди-*трет*-бутил-4-*изо*-бутирилциклогекса-2,5-диенону **113** (Схема 29).

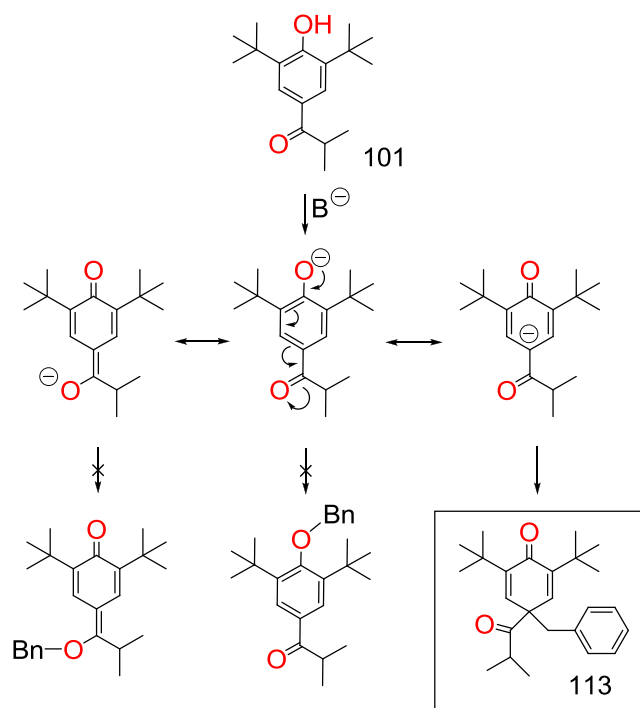


Схема 29

По-видимому, наличие любого достаточно сильного акцепторного заместителя в *пара*-положении ди-*трет*-бутилфенола будет вызывать протекание подобных процессов с участием стабилизированного карбаниона, и для реализации нашего плана по получению гидросиламинокетона **97** могла бы потребоваться защита фенольной группы, начиная либо с исходного стерически затрудненного фенола, либо со стадии ариалалкилкетона **101** (для этого нужно было бы поискать подходящую защитную группировку, удовлетворяющую принципам ЖМКО, с целью селективного алкилирования по кислороду фенольной группы), например, с помощью MEM-(метоксиэтоксиметильного) фрагмента (ср. ^{183, 184}). К счастью, для синтеза целевого ГАК нам не пришлось применять ни первый, ни второй методы с введением защитных групп, поскольку удачное решение проблемы пришло совершенно с другой стороны (*молекулы*)! Действительно, оказалось, что для трансформации атома брома в галогенкетоне **102** в перспективную «азотистую функцию» совершенно необязательно

использовать основно-катализируемые условия, достаточно применить апротонный диполярный растворитель и большой избыток реагента – азотистого нуклеофила! Мы использовали условия необычной реакции, обнаруженной австралийскими исследователями 5 лет тому назад для замены атома брома на NO₂-группу при *третичном* атоме углерода, находящемся в *альфа*-положении относительно карбонильного углерода в анилидах.¹⁸⁵ Речь идет о так называемом «замещении по *Корнблюму*» (обычное замещение по *Корнблюму*, обобщенное в трудах проф. *Оно Н.* и др. исследователей характеризуется как процесс замены атома галогена на нитрогруппу в первичных (реже вторичных) галогенпроизводных при действии на последние нитрита натрия, но только не в третичных R₃C-Hal, для которых преимущественно образуется продукт элиминирования галогеноводорода). Единичные примеры «удачного» замещения Br на NO₂ функцию при третичном атоме C, находящемся в α-положении к карбонильной группе были описаны самим *Корнблюмом*¹⁸⁶ и японскими исследователями¹⁸⁷ только для сложных эфиров. Основой для нашего оптимизма послужили также данные из японского патента 2019 г., в котором предлагался подобный метод замены атома брома на NO₂ группу уже в ароматическом α-галогенкетоне.¹⁸⁸ Действительно, когда мы провели реакцию бромкетона **104** с избытком нитрита натрия в ДМФ при комнатной температуре в течение непродолжительного времени, продукт формального замещения галогена, нитрокетон **114** был выделен из реакционной смеси с выходом ~70%. В ИК-спектре данного соединения наиболее характеристичными являются интенсивные полосы при 1670 и 1543 см⁻¹, соответствующие валентным колебаниям сопряженной карбонильной и изолированной нитрогрупп, соответственно. В спектрах ЯМР на присутствие нитрогруппы при α-атоме углерода карбонильной функции указывают синглет 6 протонов *гем*-метильной группы смещенный в относительно слабое поле (1.90 м.д. (¹H ЯМР)) и сигналы карбонильного атома углерода и четвертичного атома C-NO₂ при 190.7 и 92.3. м.д., соответственно (¹³C ЯМР). Данный нитрокетон является новым соединением, ранее не описанным в литературе. Дальнейшее восстановление нитрогруппы путем взаимодействия

соединения **114** с порошком цинка в присутствии хлорида аммония в системе вода-спирт-тетрагидрофуран при охлаждении привело к целевому 2-гидроксиламинокетону **97** (Схема 30).

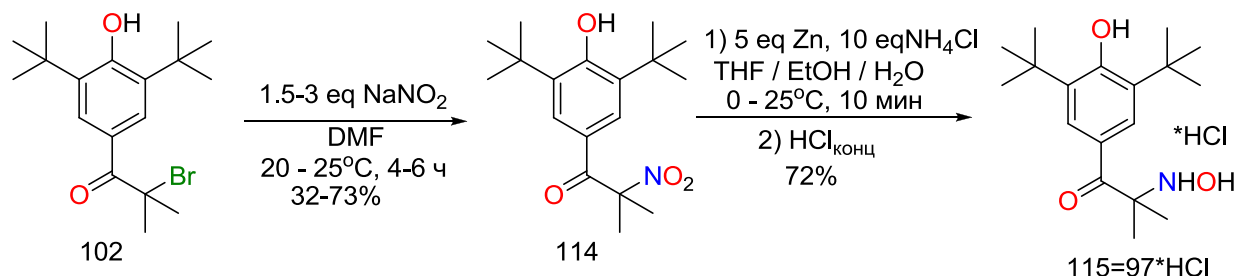


Схема 30

Стоит заметить, что оптимизация этого метода оказалась непростой задачей, поскольку было установлено, что нитрокетон **114** в условиях реакции (в частности, при упаривании реакционной смеси при нагреве $\geq 50^\circ\text{C}$ или при передерживании смеси в условиях большого избытка нитрита натрия) является достаточно лабильным соединением, превращающимся в 2,6-ди-*трет*-бутил-4-нитрофенол. В свою очередь и 2-гидроксиламинокетон **97**, легко образующийся при восстановлении нитрокетона **114**, при несоблюдении температурного режима, способен к дальнейшим превращениям. Мы заметили, что выделение этого соединения в свободном виде сопряжено с большими трудностями, - так, попытки хроматографирования ведут к накоплению продуктов различных трансформаций, что, вероятно связано с неустойчивостью соединения **97** в присутствии силикагеля. В этой связи, наиболее оптимальным методом выделения стало превращение свободного основания **97** в хлоргидрат действием конц. соляной кислоты на экстракт, полученный из реакционной смеси при восстановлении нитрокетона, с последующей кристаллизацией образующейся соли из ацетонитрила. Структура гидроксиламинокетона **115** была доказана набором данных элементного анализа и спектральными характеристиками. Так, в спектре ПМР хлоргидрата **115** в $\text{DMSO-}d_6$, помимо синглетов протонов *гем*-метильной и *трет*-бутильных групп, наблюдаются синглеты от 2-х ароматических протонов и фенольной группы при 7.72 и 8.20 м.д., соответственно, а также уширенные

сигналы протонов заряженной гидроксиламиногруппы N^+H_2OH в слабом поле, при 10.84 и 11.67 м.д. Сигнал атома углерода при гидроксиламиногруппе в спектре ЯМР ^{13}C находится в типичном для подобных сигналов месте – 68.7 м.д. (ср. с подобным сигналом C-NHOH для 2-(гидроксиламино)-1-(4-иодфенил)-2-метилпропан-1-она (67.3 м.д.)¹⁸⁹.

Таким образом, путем долгих проб и неудач, с использованием разнообразных подходов был разработан приемлемый метод синтеза перспективного 1-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)-2-(гидроксиламино)-2-метилпропанона, базового соединения в синтезе новых гибридных феноксил-нитроксидов и различных антиоксидантов.

Что же касается продукта реакции необычного декарбонилирования, нитрона **104**, его гидроксиламинолиз в среде абсолютированного этанола с использованием небольшого избытка хлоргидрата гидроксилamina гладко привел к получению соответствующего гидроксиламинофенола **116**, перспективного стартового блока для синтеза «дуалистичных» спиновых ловушек, различных моно-, ди-, и олигонитронов, обладающих выраженной антиоксидантной активностью, связанной с синергетическим эффектом кумулирования активных центров улавливания короткоживущих радикалов (ср.¹⁹⁰), биологически значимых гидроксамовых кислот и C-нитрозопроизводных. Так, например, в работах 2020 года был описан синтез ряда гомо-биснитронов¹⁹¹ и гомо-трис-нитронов¹⁹², обладающих значительным антиоксидантным действием, среди которых аналог PBN, динитрон HBN6 (Рис. 26) продемонстрировал выдающуюся нейропротекторную активность как агент против инсульта. Полученный нами гидроксиламинофенол **116** ранее не был описан в литературе, однако его гомологи, в которых гидроксиламиногруппа была связана с первичным и вторичным атомами углерода, были получены и запатентованы; в частности, было показано, что такие соединения и их производные используются в качестве ингибиторов циклооксигеназы и 5-липоксциклогеназы, обеспечивая ингибирование воспалительных процессов, болевых синдромов при артрозах, лихорадочных состояний и т.п.¹⁹³, ¹⁹⁴ Примеры синтеза потенциальных

биологически активных молекул на основе гидроксиламинофенола 116 представлены ниже (Рис. 26).

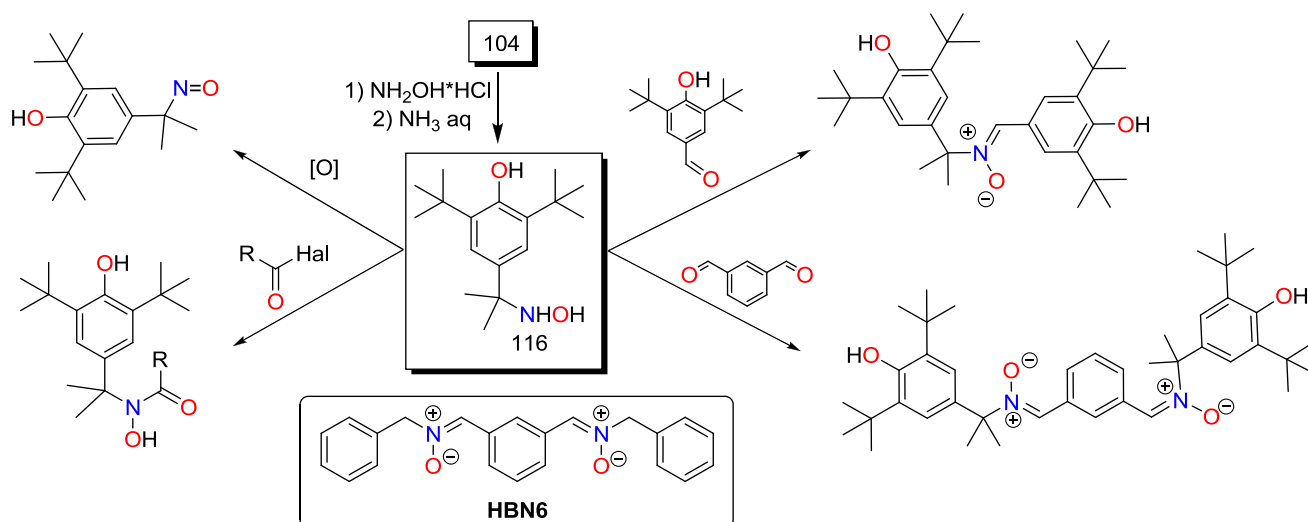


Рисунок 26

В завершение этой главы, - обнаруженный нами процесс легкого декарбонилирования бромкетона стерически затрудненного фенола при действии на него нуклеофильного агента при комнатной температуре может рассматриваться как потенциально биологически значимый и в перспективе может быть использован в медицинских целях. Действительно, оксид углерода (CO) вместе с окисью азота (NO) и сероводородом (H_2S), в последние десятилетия были признаны эндогенными сигнальными молекулами. Такие простые молекулы оказывают критическое физиологическое воздействие на организм и могут быть использованы в качестве новых терапевтических агентов. Например, CO эндогенно образуется через распад гема, катализируемого гемоксигеназой (ГО), проявляя при этом такие плейотропные функции, как противовоспалительную, антиапоптотическую и цитопротекторную активность.¹⁹⁵ В этой связи в последнее время необычайно возрос интерес исследователей к разработке нетоксичных и не содержащих атом металла в своем составе (то есть не являющимися карбонилами переходных элементов) полностью органических CO -высвобождающих молекул (COBM) для применения их в процессах контролируемого выделения оксида углерода в мягких физиологических условиях (комнатная температура, водные растворы с незначительным варьированием pH среды, воздействие ультрафиолета и т.п.).¹⁹⁶ Например, совсем недавно было предложено использовать с этой целью

СО-высвобождающие полимеры на основе фоточувствительных производных 3-гидроксифлавона. Такие амфифилы, выделяющие СО, самостоятельно собираются в мицеллы, имеющие отличную вододispersность. Было показано, что локальная доставка СО при разложении полимерной мицеллы путем использования пространственно-временного контроля светового импульса значительно превосходит выделение СО из обычных карбониллов металлов и позволяет использовать такие полимеры как агенты противовоспалительного действия, в том числе для заживления кожных ран.¹⁹⁷

В этой связи дальнейшее изучение обнаруженной нами реакции мягкого декарбонилирования Br-производных кетонов стерически затрудненных фенолов под действием нуклеофилов, представляется оправданным и целесообразным с точки зрения поиска новых СО-доноров, особенно с учетом того факта, что продукты разложения (производные фенолов, образующиеся после выделения молекулы СО) сами по себе могут проявлять различный спектр биологической активности в силу наличия у них антиоксидантных свойств (ср.¹⁹⁸).

ГЛАВА 5. ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ГФНР

Поскольку синтезированные в настоящей работе гибридные феноксил-нитроксиды являются новым классом органических стабильных радикалов, очевидной задачей являлось детальное исследование их физико-химических характеристик, прежде всего, получение и анализ спектральной информации методами ЭПР, оптической и масс-спектропии, а также данных об особенностях молекулярного строения (рентгеноструктурный анализ) феноксил-нитроксидов, магнитных характеристик и экспериментов ЦВА. В данной главе будут рассмотрены все эти вышеперечисленные методы, включая привлечение квантово-химических расчетов.

5.1 ЭПР-спектры ГФНР

ЭПР-спектроскопия является одним из наиболее информативных методов исследования особенностей структуры парамагнитных соединений, в частности, различных органических радикалов, поэтому все вновь синтезированные ГФНР были в первую очередь анализированы нами с привлечением этого метода. Так, в спектре родоначальника ГФНР (5-фенилпроизводного) **12c** в растворе толуола, состоящем из мультиплета (в виде 21 линии) наблюдаются константы $A_{N1} = 0.551$, $A_{N3} = 0.062$, $A_{H1} = 0.156$, $A_{H2} = 0.160$ мТл; $g = 2.0056$ (Рис. 27).

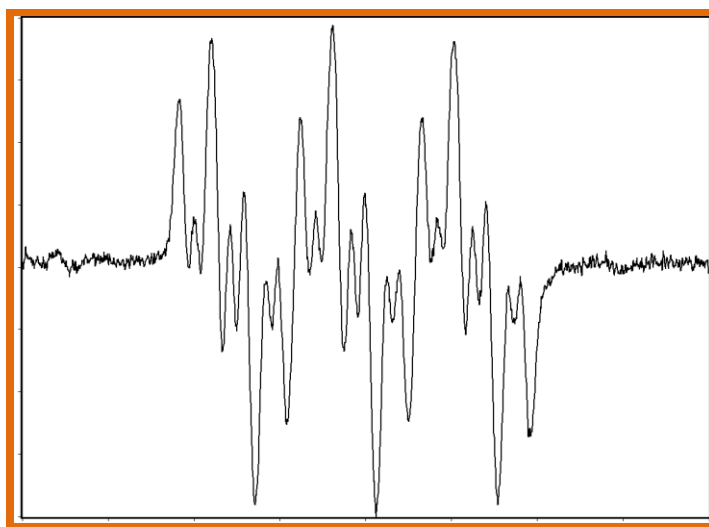


Рисунок 27

Не меняется характер ЭПР-спектра и в 5-(пара-Х-арил)замещенных ГФНР,

включая различные бифенильные замещенные радикалы: у них в спектрах также присутствуют мультиплеты из 21 линии, характеризующиеся формой триплета, состоящим из 7 линий в каждом сегменте, обусловленный расщеплением неспаренного электрона на двух неэквивалентных ядрах азота (с константами СТВ $A_{N1} = 0.536 \div 0.556$ мТл и $A_{N2} = 0.060 \div 0.062$ мТл, соответственно) и на двух различных протонах в хиновом фрагменте молекулы (константы СТВ $A_{H1} = 0.159 \div 0.163$ мТл, $A_{H2} = 0.146 \div 0.151$ мТл) (Рис. 28). Константы на «дальних» протонах 5-арильного или 5-бифенильного заместителя либо равны нулю, либо очень малы (<0.02 мТл), что говорит об отсутствии заметной делокализации спиновой плотности на заместитель в 5-м положении гетероцикла.

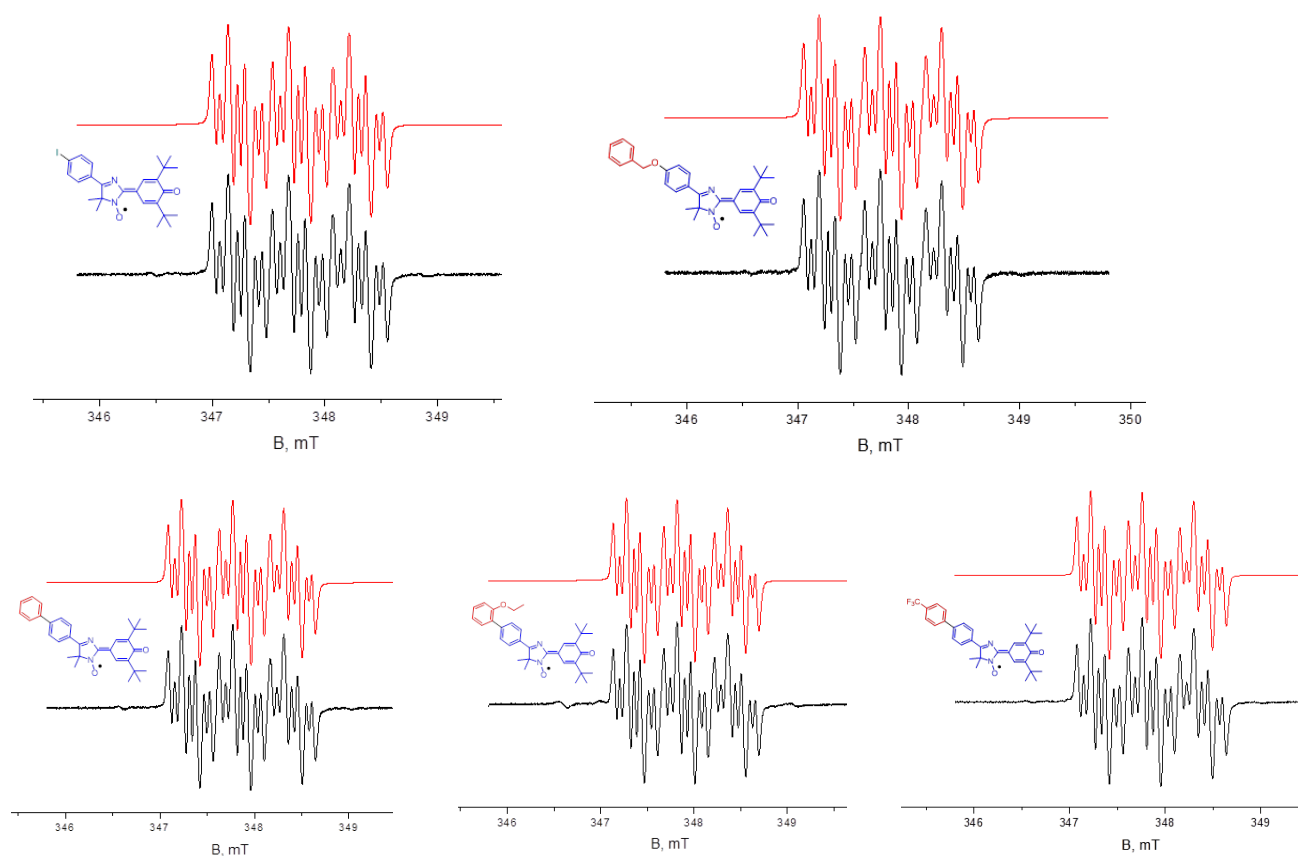


Рисунок 28. ЭПР-спектры ГФНР, замещенных по *пара*-положению 5-фенильного фрагмента

Спектр ЭПР спиро-гибридного радикала **12a,b** отличается от ранее рассмотренных тем, что ширина линий увеличивается (разрешение ухудшается) из-за дополнительного взаимодействия неспаренного электрона с ядрами атомов водорода спиро-фрагмента (Рис. 29).

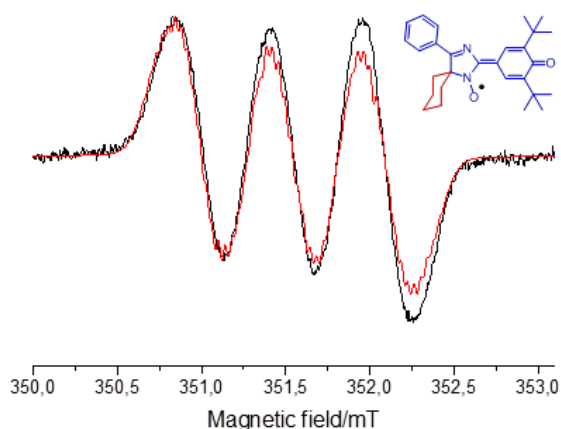


Рисунок 29. 1 X-SW ЭПР-спектр спиро-ГФНР. Черная линия - экспериментальный спектр; красная линия – компьютерная симуляция со следующими параметрами: $g_{\text{iso}} = 2.0055$; $A_{\text{N1}} = 0.543$ мТл, $A_{\text{N2}} = 0.066$ мТл, $4A_{\text{H}} = 0.075$ мТл, $4A_{\text{H}} = 0.041$ мТл, $2A_{\text{H}} = 0.153$ мТл.

Переход от стабильных производных ГФНР с «иминным» фрагментом к персистентным производным с «нитронным» фрагментом (см. гл. 2.4) сопровождается, как и ожидалось, заметным перераспределением электронной плотности неспаренного электрона в сторону увеличения заряда на атоме азота N-3 вследствие электроноакцепторного влияния дополнительного атома кислорода и уменьшения заряда на атоме N-1. Так, при внешней схожести ЭПР-спектров ГФНР обоих типов, константы СТВ на ядрах азота изменяются со значений $A_{\text{N1}} = 0.55$ мТл и $A_{\text{N2}} = 0.059$ мТл для иминных ГФНР до значений $A_{\text{N1}} = 0.47\text{--}0.48$ мТл и $A_{\text{N2}} = 0.070\text{--}0.083$ мТл для нитронных ГФНР.

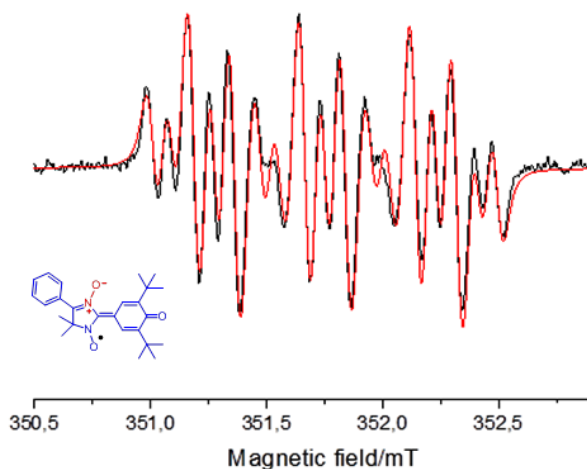
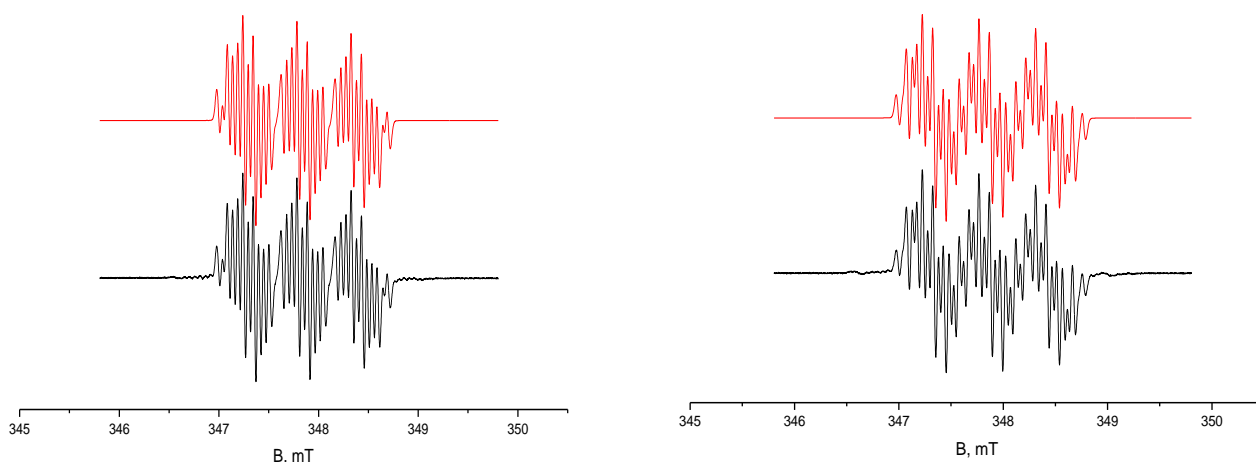


Рисунок 30. ЭПР спектр ГФНР с нитронной группой **25a**

В 5-алкил-замещенных радикалах **29a,b** появляется приличное расщепление (примерно 0.1 мТл) на ближайших к имидазолиновому кольцу протонах CH_3/CH_2 групп (соответственно трех для метил-замещенного и двух для этил-замещенного радикалов). У алкилзамещенных радикалов по сравнению с арилзамещенными ГФНР чуть меньше g-фактор (2.0056 вместо 2.0059).

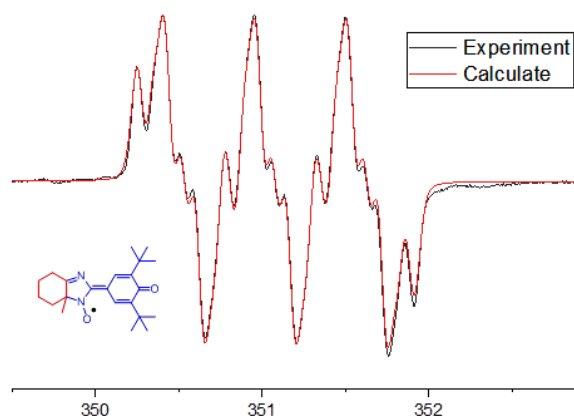


5-Et-ГФНР: $g_{\text{iso}}=2.0056$, $A_{\text{N1}}=0.552\text{мТл}$, $A_{\text{N3}}=0.059\text{мТл}$,
 $A_{\text{H(Ar)}}=0.159\text{мТл}$, $A_{\text{H(Ar)}}=0.146\text{мТл}$,
 $A_{2\text{H}}=0.105\text{мТл}$

5-Me-ГФНР: $g_{\text{iso}}=2.0056$, $A_{\text{N1}}=0.552\text{мТл}$,
 $A_{\text{N}}=0.059\text{мТл}$, $A_{\text{H}}=0.159\text{мТл}$, $A_{\text{H}}=0.146\text{мТл}$,
 $A_{3\text{H}}=0.094\text{мТл}$

Рисунок 31. ЭПР-спектры алкильных ГФНР **29a,b** и значения констант СТВ.

В ЭПР-спектре ГФНР **33** аннелированного с циклогексановым кольцом 4*H*-имидазола явно прослеживается триплетная структура, которая, правда, определяется в основном константой СТВ для атома азота нитроксильного фрагмента, при этом данные симуляции «не видят обмен» с другим атомом азота (N-3), который, возможно, выведен из сопряжения за счет стерической перегруженности системы.



Значения констант СТВ для аннелированного ГФНР

$A_N = 0.55$ мТл, $A_H = 0.16$ мТл, $A_H = 0.1567$ мТл; $A_H = 0.114$ мТл, $A_H = 0.0676$ мТл, $A_H = 0.004$ мТл, $A_H = 0.003$ мТл; $g = 2.00645$

Рисунок 32

Для 5-ацетилпроизводного гибридного радикала **36** характерно тонкое расщепление на двух атомах азота и двух атома водорода хинонового фрагмента при отсутствии констант на атомах водорода в ацетильной группе. Действительно, если в карбонильном фрагменте кислород стягивает на себя электронную плотность, то на соседнем с ним углероде она должна быть близкой к нулю (аналог «альтернантной системы Хюккеля»), и, соответственно, на ядрах водорода присоединенного к нему метила тоже ничего не должно быть.

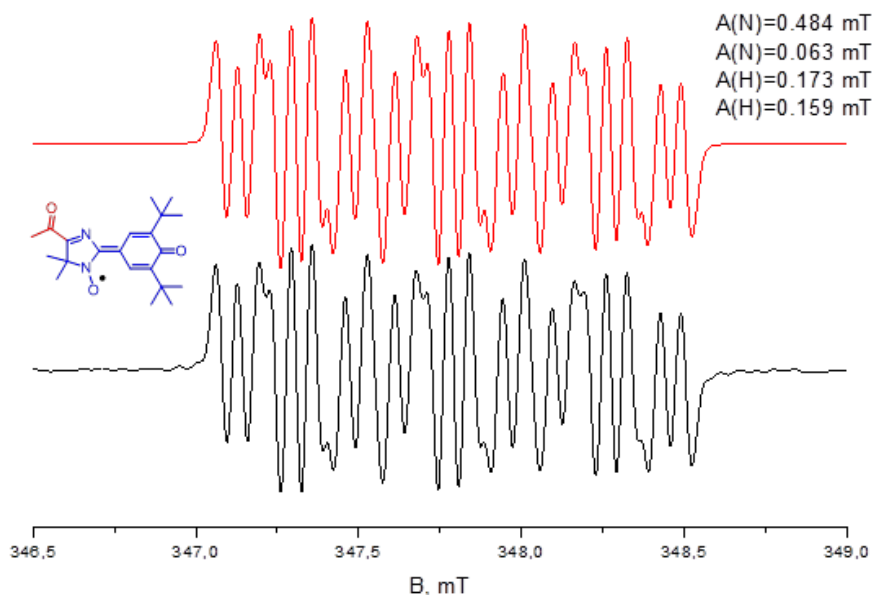


Рисунок 33. ЭПР ГФНР, содержащего 5-ацетильную группу (черная линия – экспериментальный спектр; красная линия – математическая реконструкция).

Важно отметить более низкое (по сравнению со всеми радикалами, которые не содержат сильноакцепторный заместитель в пятом положении гетероцикла) значение константы СТВ на нитроксильном атоме азота $A_{N1}=0.484$ мТл и несколько возросшее значение $A_{N3} = 0.063$ мТл на иминном атоме азота.

ЭПР спектр персистентного ГФНР **44a**, содержащего два атома брома при α, α' -атомах углерода фенольного кольца несколько напоминает спектр спиро-ГФНР **12a,b**, но имеющим пониженное значение константы СТВ для атома N-1 за счет электроноакцепторного влияния двух атомов брома.

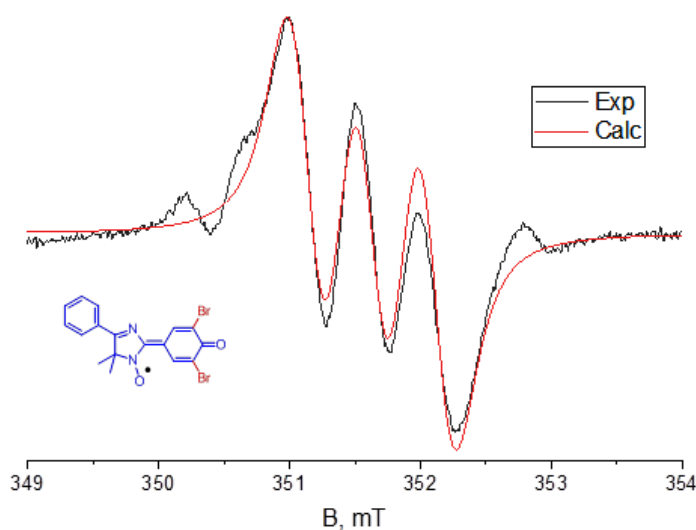


Рисунок 34. Параметры спектра ГФНР с двумя атомами брома **44a**. $g=2.00657$; $A_N = 0.4847$ мТл, $A_N = 0.0526$ мТл, $A_H = 0.08038$ мТл, $A_H = 0.04085$ мТл, уширение (Гаусс/Лоренц): $0.0053 / 0.0082$ мТл

ЭПР-спектр ГФНР **55** с двумя фенильными заместителями при α, α' -атомах углерода фенольного кольца представляет собой искаженный триплет с очень широкими линиями и с расщеплением на одном атоме азота, параметры моделирования $A_{N1}= 0.485$ мТл, ширина линии (LW) 0.257 мТл (Рис. 35).

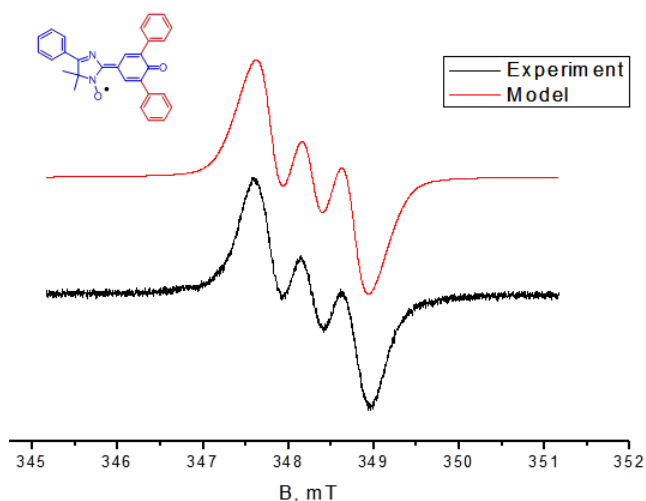


Рисунок 35. ЭПР-спектр радикала **55** в хлороформе, через 10 мин. после начала окисления имидазола **54**.

При переходе от дифенилзамещенного ГФНР к трис(имидазолильному) гибриднему радикалу **59**, спектр ЭПР радикала существенно изменяется, так в нем наблюдается сложное расщепление, обусловленное СТВ на ядрах азота и атомах водорода центрального хиноидного фрагмента (Рис. 36). Его можно интерпретировать как триплет триплетов, возникающий вследствие взаимодействия с двумя неэквивалентными атомами азота, один с константой СТВ $A_{N1} = 0,846$ мТл, другой с $A_{N2} = 0,341$ мТл. Для определения констант СТВ A_H и симуляции спектров требуется дополнительное исследование.

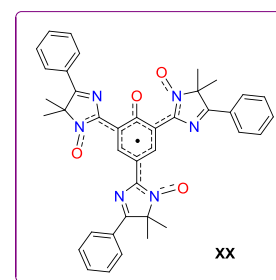
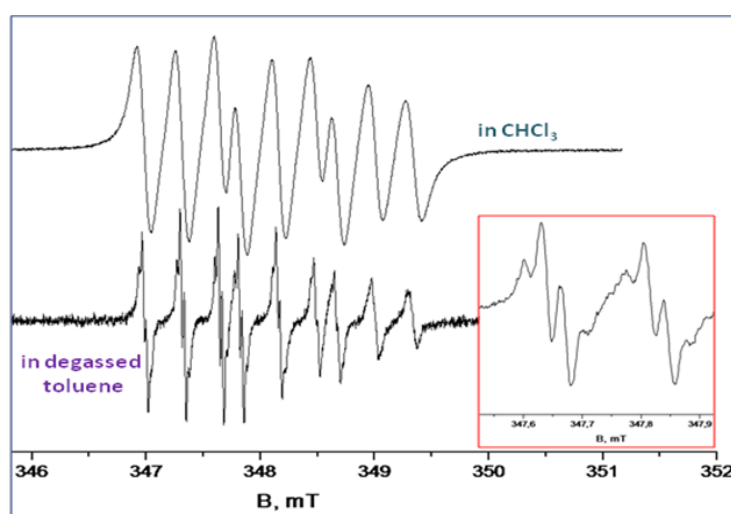


Рисунок 36. ЭПР-спектр гибридного радикала **59** в хлороформном (вверху) и толуольном (внизу) растворах. Во вставке фрагмент спектра с тонкой структурой 3-й и 4-й линий ЭПР-спектра в толуоле.

ЭПР-спектры ГФНР с различными алкильными заместителями при атомах С-3(5) фенольного цикла: а) с двумя метильными группами; б) метил / циклогексил; в) с двумя изопропильными группами; г) с двумя циклогексильными группами достаточно хорошо симулируются принимая во внимание наличие константы СТВ на бензильных атомах водорода (см. рис. 37, табл. 7)

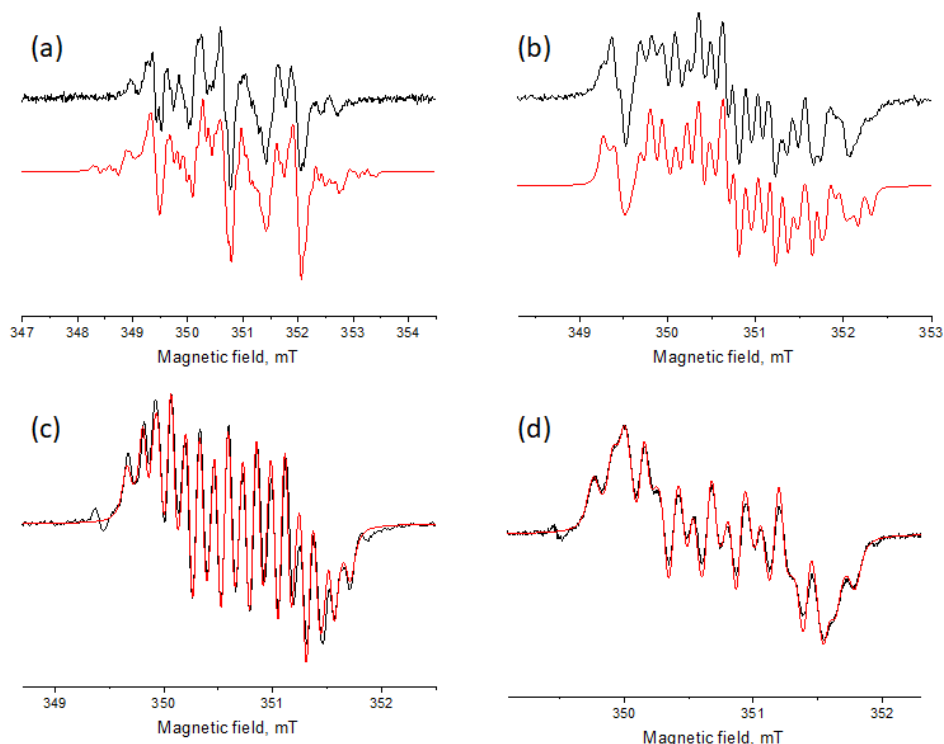


Рисунок 37. ЭПР спектры разбавленных растворов ГФНР, записанные при 296К в PhCH₃ в атмосфере аргона (черная линия – экспериментальный спектр, красная линия – симуляция): (а) **68a**; (б) **68b**; (с) **68c**; (д) **68d**.

Таблица 2. Параметры спектров ЭПР $10^{-5} \div 10^{-4}$ М растворов ГР **68a-o** в PhCH₃, использованные для математической реконструкции спектров. [R_{2h}]/[R₀] – относительная доля ГР, оставшаяся через 2 ч при выдерживании разбавленного раствора PhCH₃ в атмосфере Ar.

ГФНР	g_{iso}	$A_{N1},$ mT	$A_{N3},$ mT	$A_{H2},$ mT	$A_{H6},$ mT	$A_{H(Me)},$ mT	$A_{H(Cyhex)},$ mT	$A_{H(i-Pr)},$ mT	$A_F,$ mT	[R _{2h}]/[R ₀]
68a	2.0049	0.343	0.045	0.216	0.100	0.767 0.612	-	-	-	0.85
68b	2.0059	0.437	0.042	0.150	0.132	0.534	0.256	-	-	0.46
68c	2.0063	0.539	0.066	0.265	0.265	-	-	0.150 0.150	-	0.77
68d	2.0063	0.536	0.062	0.247	0.247	-	0.163 0.163	-	-	0.75
68e	2.0059	0.550	0.062	0.163	0.155	-	-	-	-	1
68f	2.0049	0.377	0.051	0.312	0.100	0.775 0.620	-	-	-	0.83
68g	2.0059	0.439	0.042	0.160	0.130	0.529	0.258	-	-	0.51
68h	2.0063	0.541	0.064	0.267	0.267	-	-	0.155	-	0.81

								0.155		
68i	2.0063	0.539	0.060	0.249	0.249	-	0.161 0.161	-	-	0.79
68j	2.0059	0.552	0.061	0.166	0.152	-	-	-	0.043	1
68k	2.0049	0.358	0.049	0.225	0.066	0.747 0.656	-	-	-	0.81
68l	2.0059	0.439	0.042	0.155	0.133	0.529	0.260	-	-	0.43
68m	2.0064	0.538	0.065	0.263	0.263	-	-	0.156 0.156	-	0.67
68n	2.0063	0.541	0.071	0.258	0.258	-	0.162 0.162	-	-	0.68
68o	2.0059	0.548	0.063	0.163	0.158	-	-	-	-	1

Наконец, ЭПР-спектр «удлиненного» (имеющего фениленовый линкер) персистентного ГФНР **92** представляет собой мультиплет из 17 линий, примерно равноудаленных друг от друга, чья математическая реконструкция достаточно удовлетворительно описывается набором констант СТВ для 2 ядер атомов азота гетероцикла и 6 неэквивалентных ядер атомов водорода в бифенильных кольцах (Рис **38**). Так, значения констант A_N и A_H для данного радикала становятся более выровненными, чем для обычного ГФНР и составляют $A_{N1} = 0.1882$ мТл, $A_{N3} = 0.1865$ мТл для атомов азота и $A_{H1} = 0.1844$, $A_{H2} = 0.1663$, $A_{H3} = 0.1017$, $A_{H4} = 0.0993$, $A_{H5} = 0.0823$, $A_{H6} = 0.0619$ мТл для водородов, соответственно.

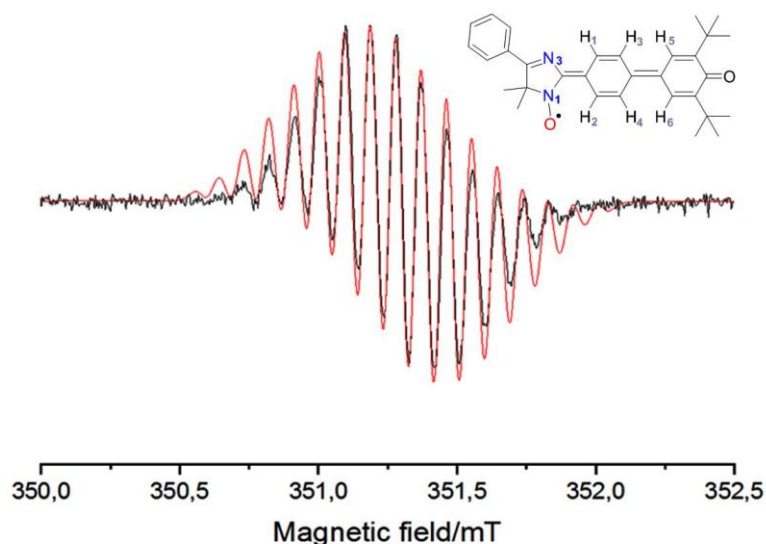


Рисунок 38. Спектр ЭПР «удлиненного» ГФНР **92**, записанный для дезоксигенированного раствора радикала в толуоле.

Это означает, что спиновая плотность неспаренного электрона в достаточно большой степени распределена на атомах водорода бифенила и в гораздо меньшей

степени, чем для ранее изученных ГФНР, она локализуется на электроотрицательных атомах азота гетероцикла. Возможно, этот факт объясняет невысокую устойчивость данного радикала в растворе, особенно при его концентрировании.

5.2 Рентгеноструктурный анализ производных ГФНР

Другой, не менее важной характеристикой стабильных ГФНР являются параметры его молекулярной структуры в кристаллическом состоянии, которые были получены в РСА экспериментах. Кристаллы, пригодные для РСА, были получены охлаждением теплых растворов радикалов в ацетонитриле, растворителе, который, похоже, идеально подходит для этой цели.

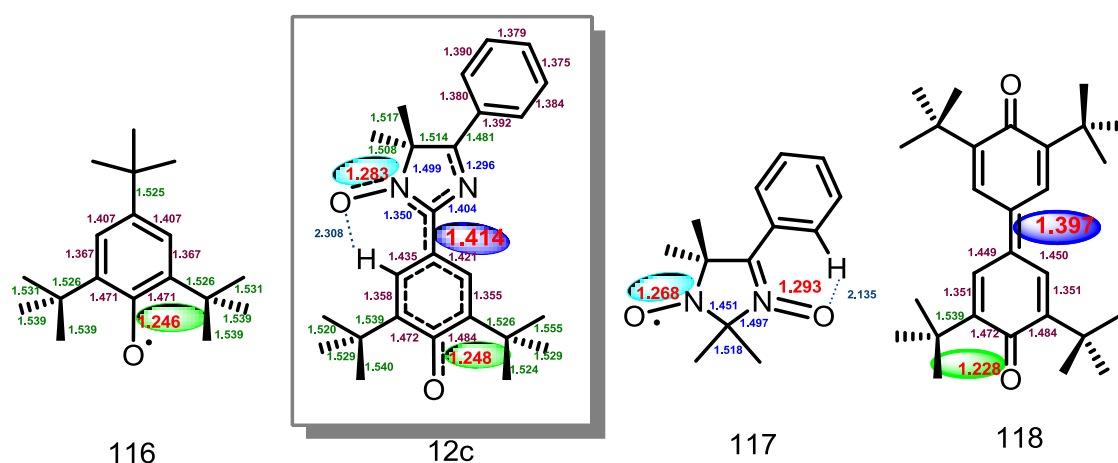


Рисунок 39. Слева направо: три-*трет*-бутилфеноксил¹⁹⁹, гибридный ФНР **12с**, несопряженный нитроксильный радикал ряда 3-имидазолин-3-оксида²⁰⁰, дихинон²⁰¹.

Согласно данным РСА, в кристалле ГФНР **12с** длина связи С-О равна 1.248 Å. У 2,4,6-три-*трет*-бутилфеноксила **116** это значение составляет 1.246 Å, а в сопряженном хиноне **118** 1.228 Å. Связь С-С, соединяющая фенольное ядро и гетероцикл ГФНР, имеет длину 1.414 Å, что значительно больше по сравнению с длиной связи между ароматическими кольцами в хиноне **118** (1.397 Å) (табл. 3). Совокупность этих данных согласуется с предположением, что в кристалле молекулы ГФНР соответствуют более производным феноксила, нежели

нитроксильной форме. Для других ГФНР, чьи структуры были подтверждены методом РСА, подобные тенденции сохраняются.

Таблица 3. Длины связей, согласно РСА.

Длина связи, Å	Феноксильный радикал 116	ГФНР 12с	Нитроксильный радикал 117	Дихинон 118
C – O	1.246	1.248	-	1.228
N – O	-	1.283	1.268	-
N ⁺ – O ⁻			1.293	
C – C	1.525	1.414	-	1.397

Интересно, что 5-(*para*-бензилокси)замещенный ГФНР **18a,b** в кристаллическом состоянии образует димерные молекулы, образуя при этом изолированное дублетное спиновое состояние, приводящее к тому, что в кристалле это соединение практически диамагнитно (данные к.х.н. А.С. Богомякова, МТЦ СО РАН) [ср. ²⁰²].

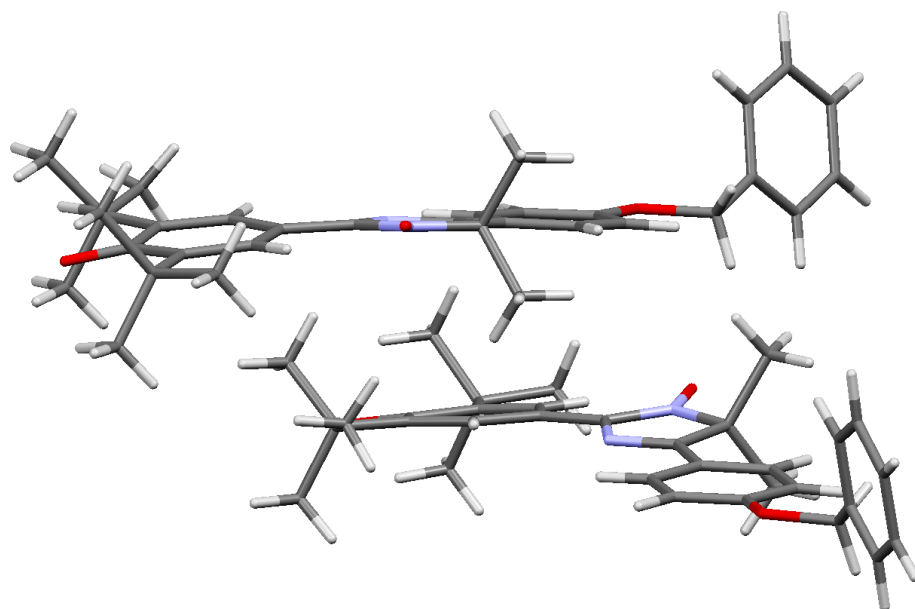


Рисунок 40. Димерная структура ГФНР **18a,b** с *para*-бензилоксигруппой.

В кристаллах алкильных ГФНР **29a** и **29b** молекулы располагаются на оси C2 проходящей через C-O связь и вследствие этого, разупорядочены (50/50).

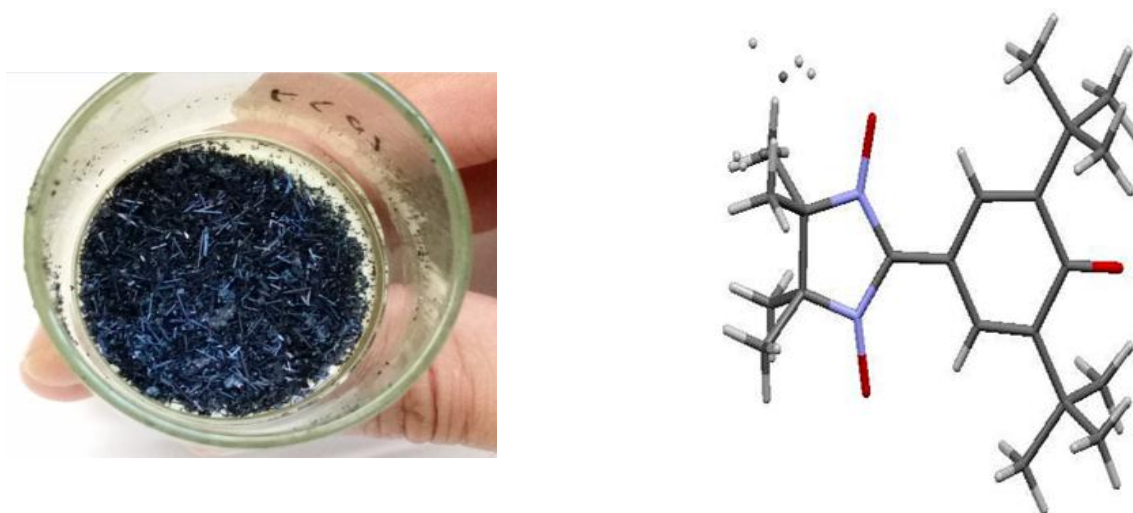


Рисунок 41. Внешний вид кристаллизованного алкильного гибридного радикала **18a,b** и его разупорядоченная структура.

Таблица 4. Кристаллографические данные для ГФНР **12c**, **29a**, **29b** (соответственно: фенил, метил, этил).

Parameters	12c	29a	29b
Formula	C ₂₀ H ₂₉ N ₂ O ₂	C ₂₁ H ₃₁ N ₂ O ₂	C ₂₅ H ₃₁ N ₂ O ₂
Formula Weight, F(000)	329.45, 1432	343.48, 1496	391.52, 844
Crystal System	Orthorhombic	Orthorhombic	Orthorhombic
Space group	Fdd2	Fdd2	Pna2 ₁
Temperature/K	296(2)	296(2)	200(2)
<i>a</i> /Å, <i>b</i> /Å <i>c</i> /Å	16.3593(17), 21.004(3), 11.7496(17)	21.6081(16), 16.5776(9), 11.8413(7)	11.292(2), 10.4647(14), 18.345(3)
β /deg, volume/Å ³	90, 4037.2(10)	90, 4241.7(5)	90, 2167.8(6)
<i>Z</i> , density/g/cm ³	8, 1.084	8, 1.076	4, 1.200
μ /mm ⁻¹ , θ_{\max} /deg	0.070, 25.2	0.069, 25.1	0.076, 26.0
<i>h,k,l</i> max	19, 24, 14	24, 19, 14	13, 11, 22
Reflections all, unique	15849, 1798	16790, 1896	6501, 3881
<i>R</i> _{int} , observed <i>I</i> >2 σ	0.0222, 1220	0.0427, 1316	0.0397, 3100
<i>N</i> _{par} , <i>wR</i> ₂ (all)	147, 0.1582	138, 0.3046	271, 0.0777
<i>R</i> (<i>I</i> >2 σ), <i>S</i>	0.0510, 1.130	0.0767, 1.188	0.0345, 0.941
CCDC	1953101	1953102	1953103

Что касается бифенильного производного ГФНР **78a**, полученного реакцией кросс-сочетания, особенностями структуры его молекулы являются характерные длины связей С-О (1.246 Å) и С-С между имидазольным и хиноидным ядрами

(1.409 Å). Первая из них соответствует длине С-О связи (1.246 Å) в 2,4,6-три-*трет*-бутилфеноксильном радикале²⁰³ и заметно отличается от длины связи С=О в 3,5,3',5'-тетра-*трет*-бутил-4,4'-дифенохиноне²⁰⁴ (1.228 Å), вторая является типичной «полуторной» связью и хорошо коррелирует с длиной «мостиковой» связи С=С (1.408 Å) в сопряженном феноксильном радикале - гальвиноксиде²⁰⁵. Эти данные свидетельствуют в пользу существования молекулы радикала в твердом состоянии в виде феноксила. Тетрациклическая структура молекулы практически плоская, величины торсионных углов между плоскостями гетероцикла, хиноидного фрагмента и бифенила составляют 6.5° и 1.5°, соответственно, что даже меньше величины торсионного угла между двумя ароматическими кольцами в бифениле (7.9°) (Рис. 42).

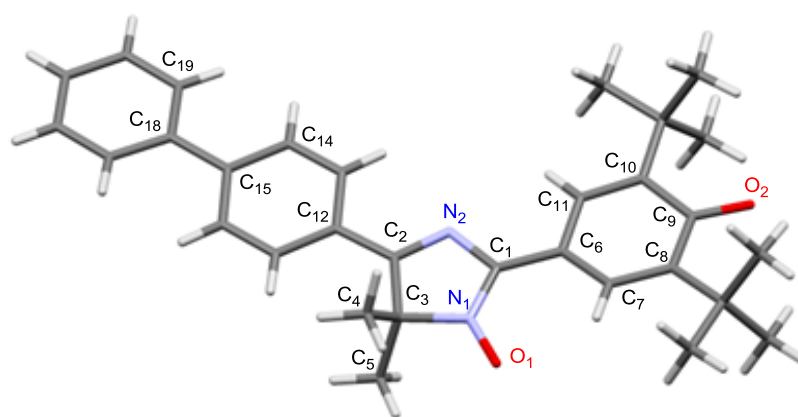


Рисунок 42. Молекулярная структура ГФНР **78a** в кристалле с некоторыми длинами связей (Å) и углами (°). Длины связей: N(1)-O(1) 1.270, N(1)-C(1) 1.354, N(2)-C(1) 1.395, N(2)-C(2) 1.296, C(2)-C(3) 1.511, N(1)-C(3) 1.502, C(1)-C(6) 1.409, C(6)-C(7) 1.420, C(7)-C(8) 1.357, C(8)-C(9) 1.476, C(9)-O(2) 1.246, C(2)-C(12) 1.464, C(15)-C(18) 1.489. Валентные углы: N(1)-C(1)-N(2) 109.6, C(1)-N(1)-C(3) 110.2, C(1)-N(2)-C(2) 109.3, C(2)-C(3)-N(1) 98.1. Торсионные углы: N(1)-C(1)-C(6)-C(7) - 6.5(8), N(2)-C(2)-C(12)-C(13) -1.4(7), C(14)-C(15)-C(18)-C(19) 7.9(8).

5.3 Оптическая спектроскопия производных ГФНР

5.3.1 ИК- (и КР)-спектроскопия феноксил-нитроксилов.

Для всех синтезированных в данной работе ГФНР наиболее характерной в ИК-спектре является очень интенсивная полоса поглощения в области 1554÷1558 см⁻¹, по всей видимости, соответствующая валентным

колебаниям сопряженной системы двойных связей. Примечательно, что полоса колебаний в области $3610\text{--}3630\text{ см}^{-1}$, характерная для ОН-группы в предшественниках, 4*H*-имидазол-3-оксидах, полностью отсутствует в ГФНР (Рис. 43).

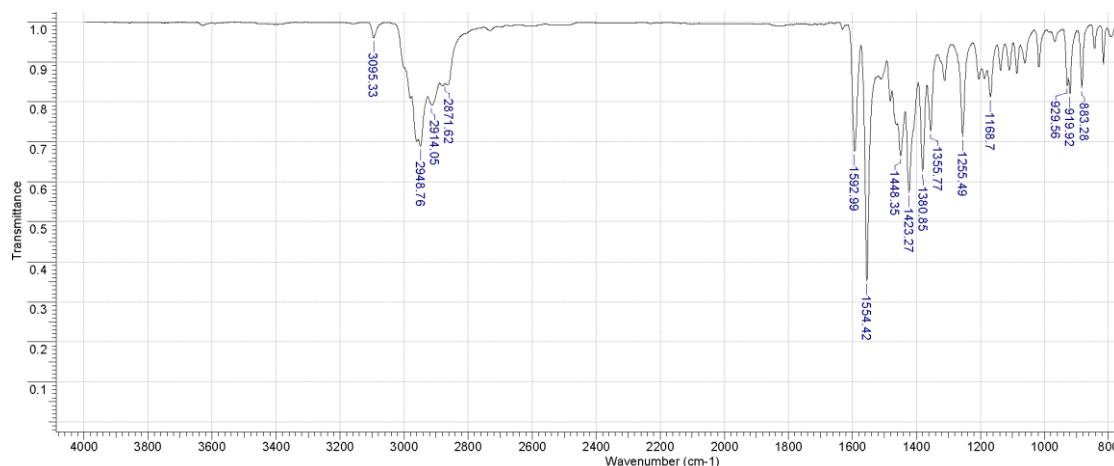


Рисунок 43. ИК-спектр 5-этильного ГФНР **29b** в КВг.

В спектрах комбинационного рассеяния (Рамановский спектр) дирадикалов **85** наблюдается очень интенсивная полоса в области $1600\text{--}1605\text{ см}^{-1}$, характеризующая симметричную систему сопряженных связей, причем для дирадикала с толановым линкером еще одной характерной является интенсивная полоса в области 2210 см^{-1} , отвечающая колебаниям тройной связи (Рис. 44).

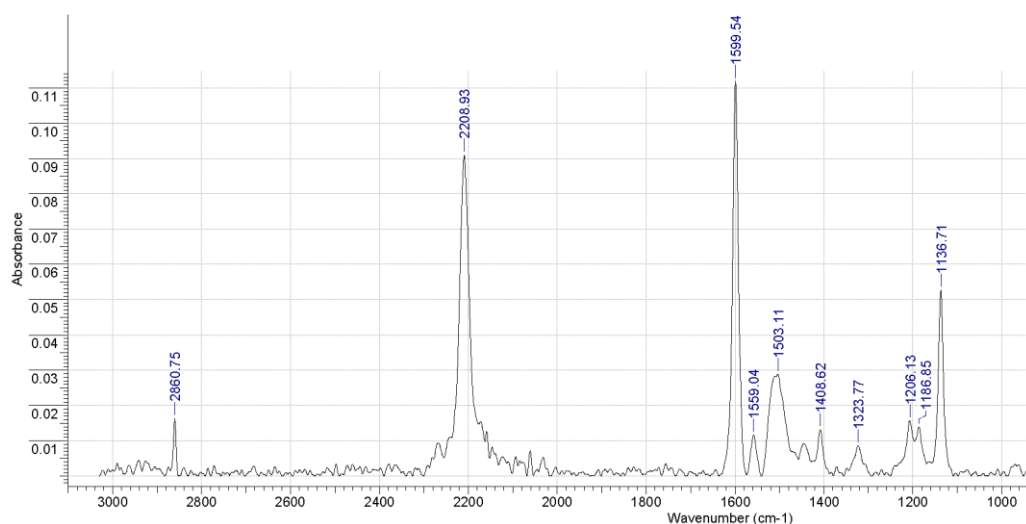


Рисунок 44

5.3.2 УФ-спектроскопия ГФНР.

ГФНР представляют собой ярко-окрашенные органические соединения, причем: а) радикалы, имеющие арильный(гетарильный) заместитель при атоме С-5 выглядят в твердом виде как темно-коричневые порошки (или черно-коричневые монокристаллы после кристаллизации из ацетонитрила), а в растворе имеют насыщенный оранжево-коричневый цвет; б) парамагнетики с алкильным заместителем при атоме С-5 после кристаллизации напоминают иод (обладают характерным металлическим блеском) и выглядят в прямом и отраженном цвете как темно-фиолетовые / зеленые кристаллы, в органических растворителях образуют яркие темно-зеленые растворы. Наличие длинной цепи сопряженных двойных связей ($C=C$, $C=N$, $C=O$) в молекуле ГФНР обуславливает глубокую окраску радикалов и характеризуется несколькими максимумами поглощения в их спектрах УФ- и видимого света. Так, можно выделить ряд специфических максимумов в регионах 340-370 и 460-490 нм для радикалов с 5-ароматическими заместителями и 280-290, 405-410 нм для их алкильных производных. Более интересно наличие у ГФНР длинноволновых максимумов с заметным поглощением: при 830-870 и 930-980 нм для ароматических производных и при 780-790, 860-880 нм для алкильных парамагнетиков (Рис. 45).

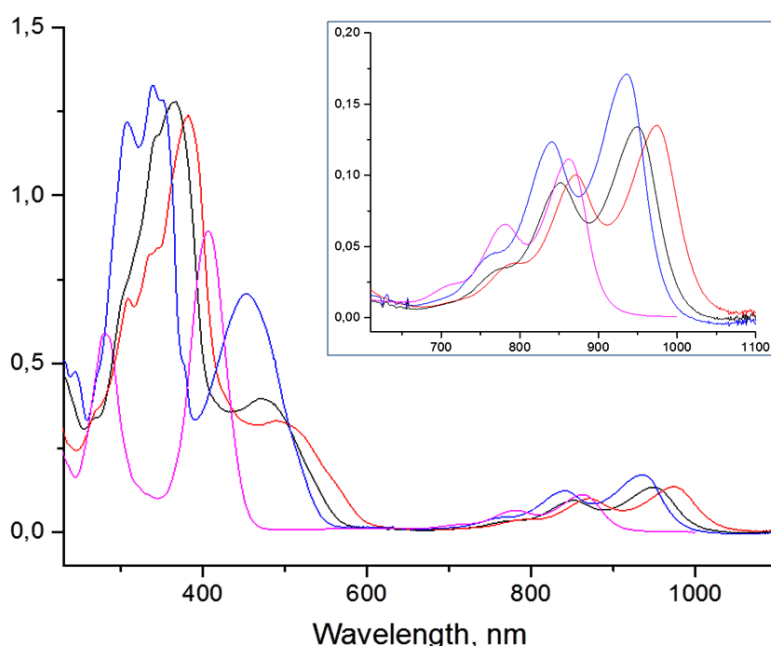


Рисунок 45. Спектры поглощения в УФ, видимой области (во вставке для NIR – региона) для разных типов ГФНР. Синяя линия: **12c** 5-Ph; черная: **78a** - 5-бифенил; красная: 5-(5-бромтиенил); магента: **29b** 5-этильный гибридный радикалы.

Наличие в спектрах ГФНР максимумов в длинноволновой области при (так называемый «near infrared region (NIR)») может быть приписано полосе комплекса переноса заряда (КПЗ), соответствующему переходу HOMO→SOMO с донорной части молекулы R-C=N- на акцепторную (хинометид-нитроксильную), подобную КПЗ в донорно-акцепторной диаде 2-тиенилбензонитронилнитроксида.²⁰⁶ Действительно, для этильного ГФНР **29b** были записаны спектры растворов радикала в видимой области в различных растворителях, отличающихся полярностью, а также спектр твердого образца в KBr, из которых можно выявить четкую закономерность увеличения коэффициента экстинкции ϵ (сравнивая соотношение величин поглощения при 409 и 879 нм, D_{409} / D_{879}) при переходе от менее полярных к более полярным растворителям и как крайний случай – к твердому кристаллу: гептан (10.3), хлороформ (8.7), этанол (7.8), твердый образец (2.7) (Рис. 46). Описываемые изменения хорошо коррелируют с предположением о вероятном усилении доли КПЗ в радикале при переходе от неполярных растворителей к чистому кристаллу.

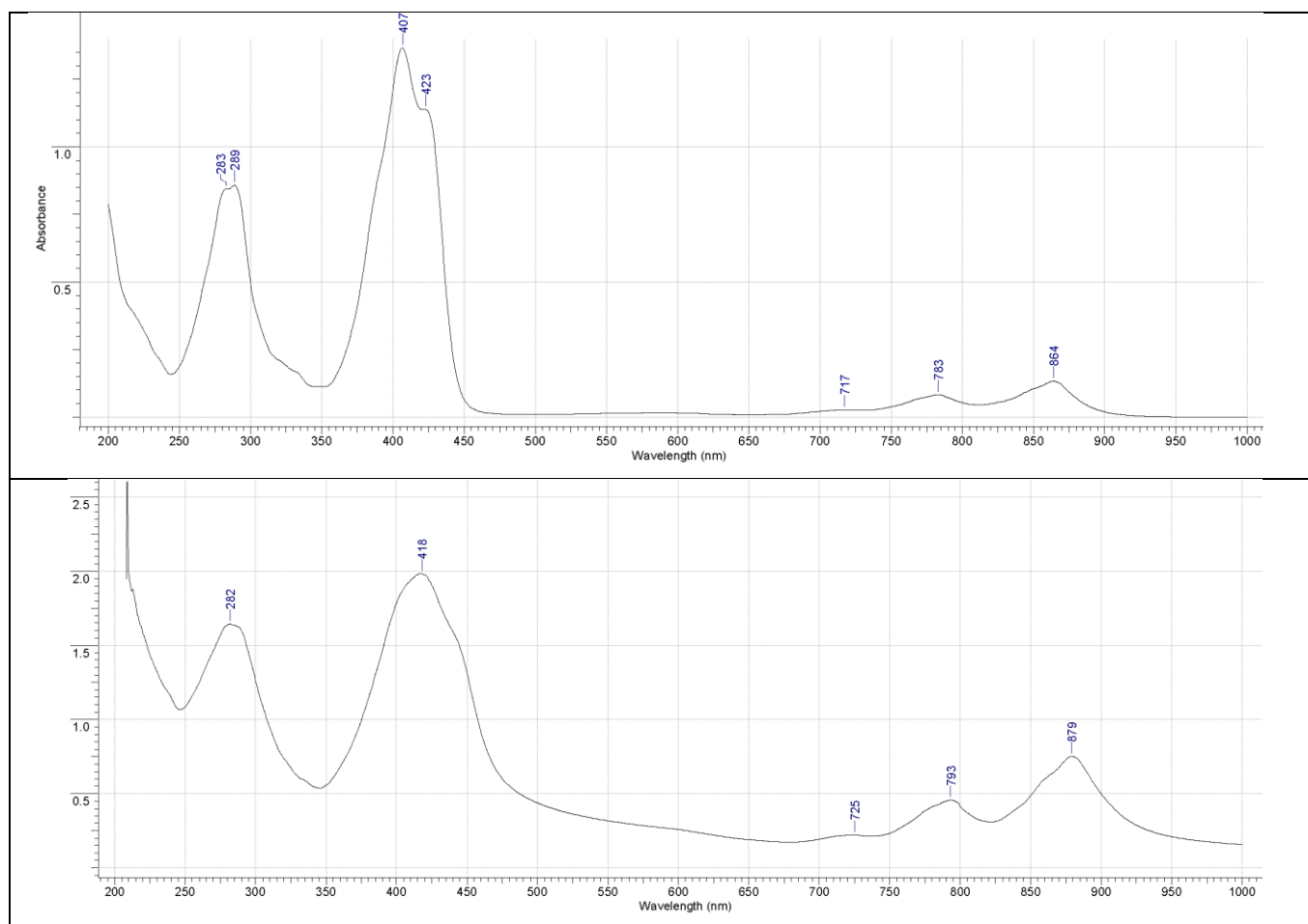


Рисунок 46. УФ-спектр 5-этильного ГФНР **xx** записанный в гептане (сверху) и в твердом кристалле (снизу).

5.4 Масс-спектры гибридных радикалов

Интересно отметить, что отличительной чертой всех синтезированных и охарактеризованных масс-спектроскопией высокого разрешения ГФНР является наличие в масс-спектре иона $[M+1]$. Интенсивность данного пика, как правило, невелика для радикалов, имеющих при атоме С-5 арильный (гетарильный) остаток и составляет $\sim 10\text{-}15\%$. В то же время, для алкильных ГФНР, содержащих метильный или этильный заместитель при атоме С-5, ион $[M+1]$ является основным. Неизменным и общим для всех исследованных радикалов является пик осколочного иона при 273, чаще всего являющимся основным по интенсивности ионом для «арилсодержащих» ГФНР.

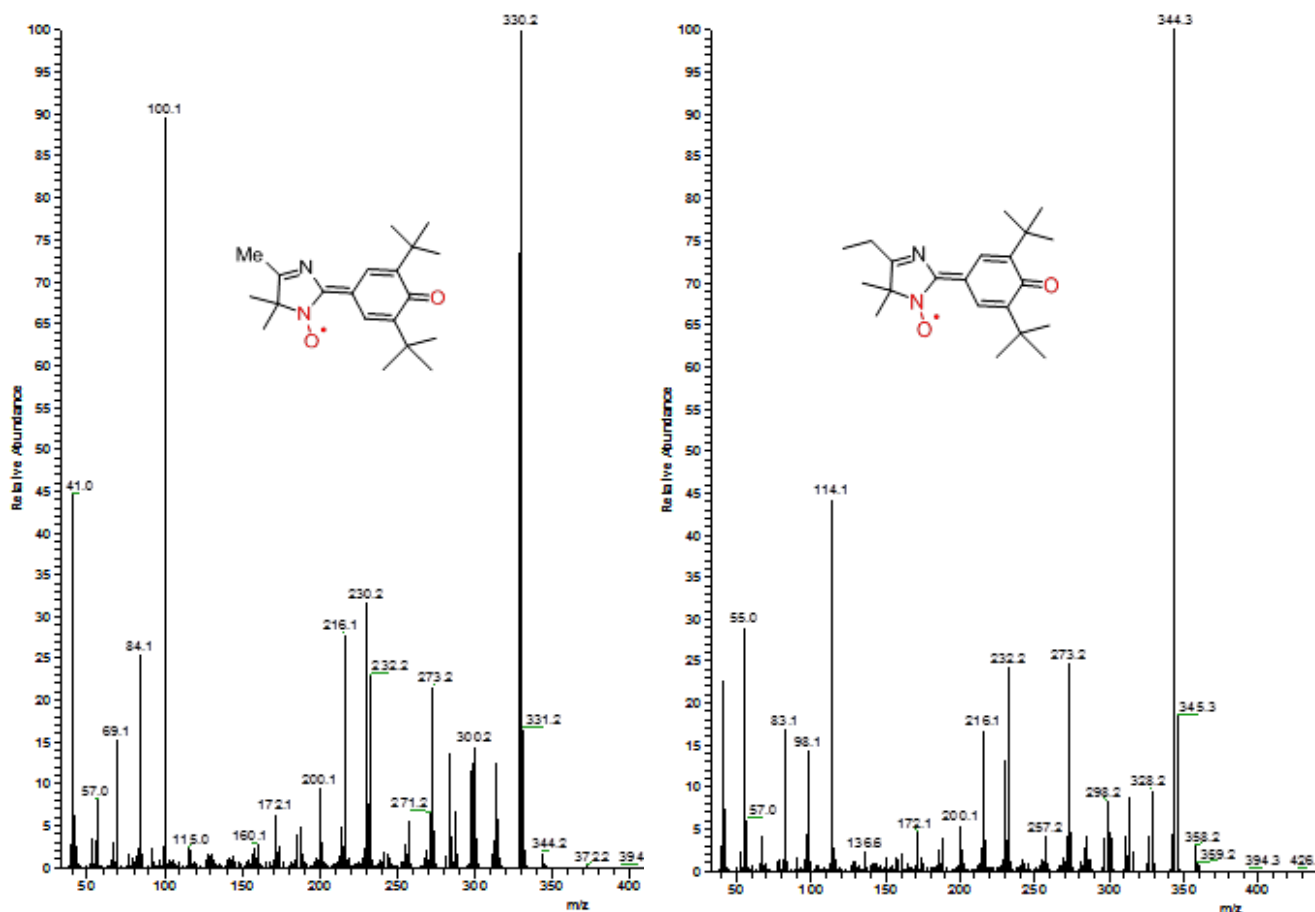


Рисунок 47. Масс-спектры алкильных ГФНР **29a,b**.

В масс-спектре 5-ацетилпроизводного ГФНР **36** наблюдается молекулярный ион $[M^+]$ при 357, а также ион $[M-1]$ 356; самым интенсивным ионом (100%) является ион $[M-OH]$, 340

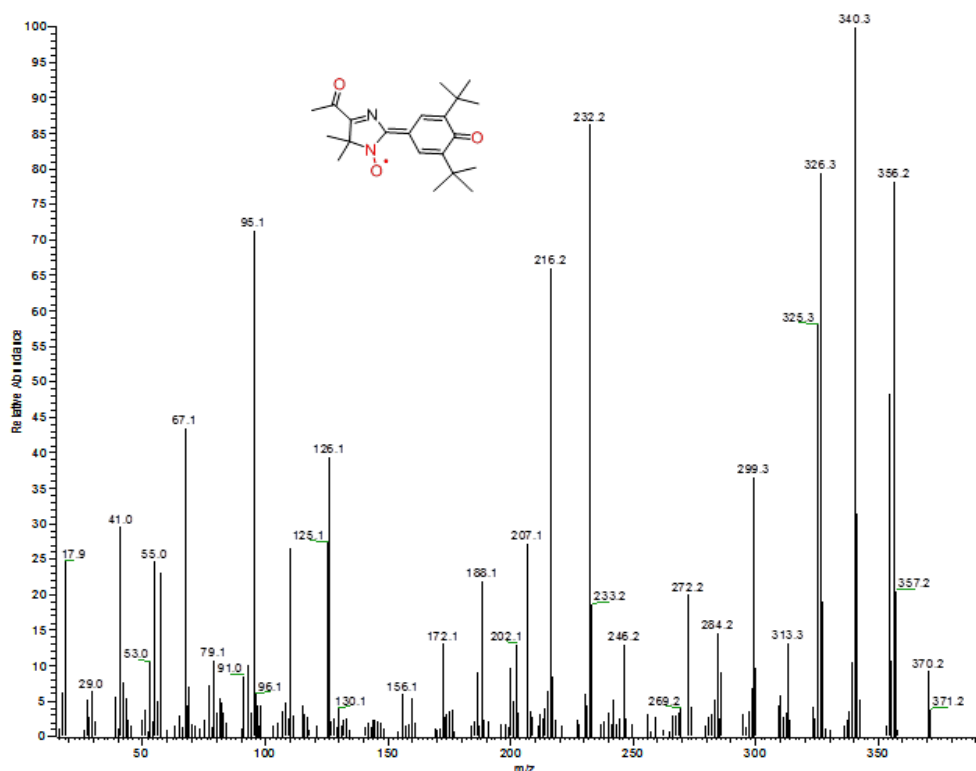


Рисунок 48

Что касается дирадикалов, производных ГФНР, как и следовало ожидать, в их масс-спектрах наблюдаются характеристичные ионы $[M+2]$ с интенсивностью порядка 3÷4%. Например, для ГФНДР с бифениленовым линкером **82**, ион $[M+2]$ (782.8) имеет интенсивность 4.1%, а для ГФНДР с толановым линкером **85** этот ион со значением массы 806.9 имеет интенсивность 3.8%.

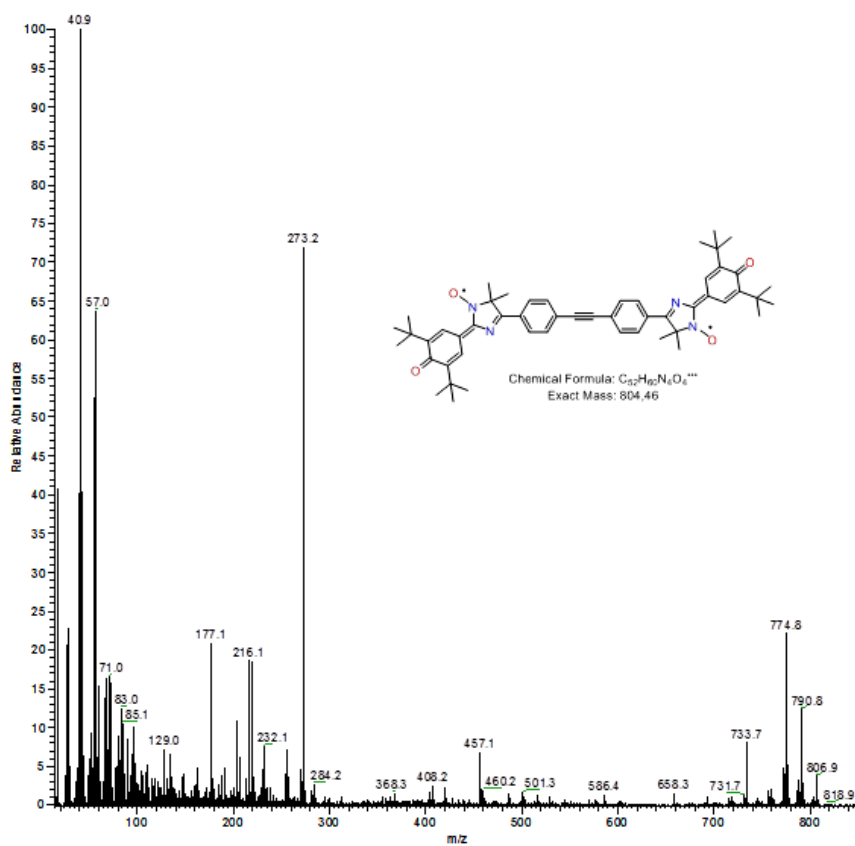
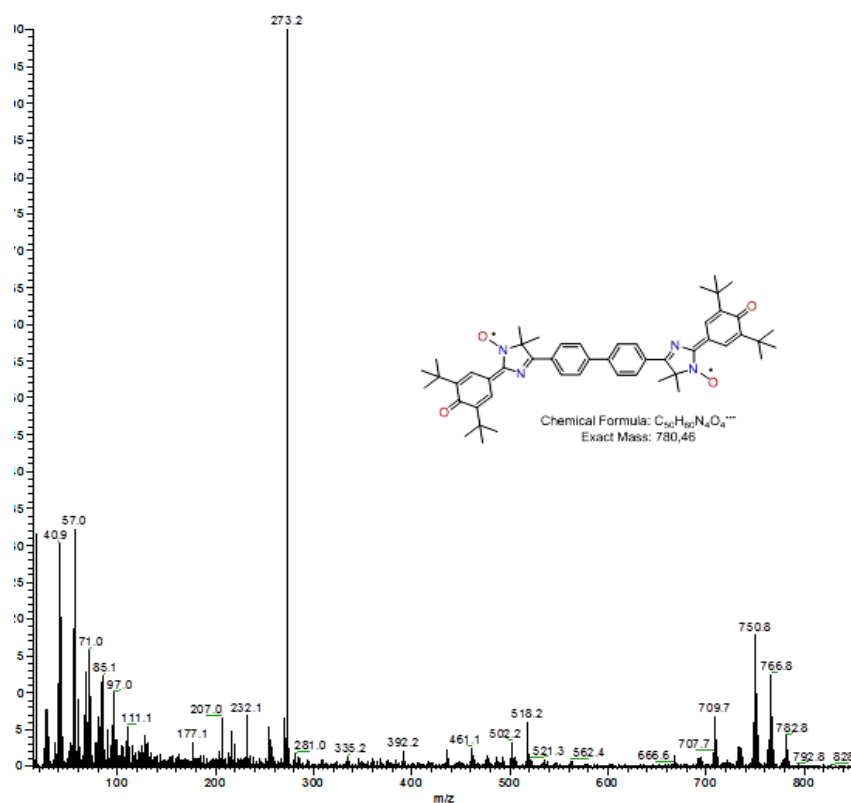


Рисунок 49

Типичная картина распада иона дирадикала в спектрометре заключается в последовательном его дезоксигенировании, приводящем к ионам $[M+2]-16$

(12÷12.5%) и [M+2]-32 (18÷22%), соответствующим потерям одного и двух атомов кислорода. Так же, как и в спектрах 5-арилзамещенных ГФНР, одним из основных ионов для дирадикалов является ион с массой 273.

5.5 Данные циклической вольт-амперометрии (ЦВА) для ГФНР и их предшественников, производных 4Н-имидазол-3-оксида

Наиболее интересны ЦВА характеристики ГФНР **29a,b**, содержащих донорные (алкильные) и акцепторные (хиноидные) фрагменты в своем составе. Так, было показано, что данные соединения, в отличие от арилзамещенных гибридных радикалов генерируют электроактивные формы, обусловленные образованием соответствующих оксаммониевых катионов и фенолят-анионов в обратимом двухволновом процессе (Рис. 50).

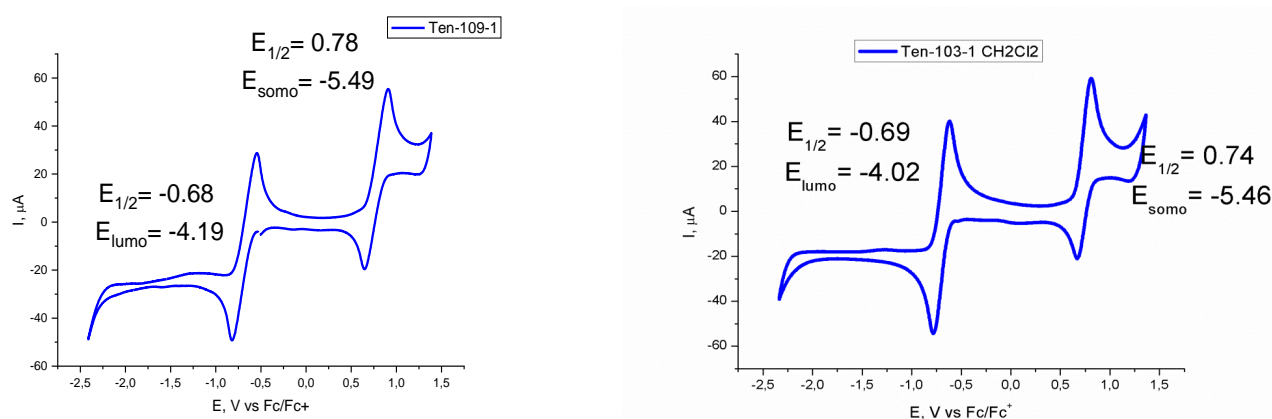


Рисунок 50. ЦВА для 5-метил (слева) и 5-этилпроизводного (справа) ГФНР **29a** и **29b**.

Сравнительные циклические вольтамперограммы ГФНР монадикала **75** и дирадикала **85** представлены на рисунке 51. Иодзамещенный радикал **75** дает два пика необратимого одноэлектронного окисления при 0,48 и 0,76 В, которые соответствуют образованию оксоаммониевого катиона (II) и дикатион-радикала (III)(Схема 30). Тем не менее, дирадикал **85** подвергается обратимому двухэлектронному окислению при $E_{1/2} = 0,63$ В, образуя диоксаммониевый интермедиат (Схема 31). Дальнейшее окисление дикатиона диоксаммония протекает квазиобратимо при 0,80 В.

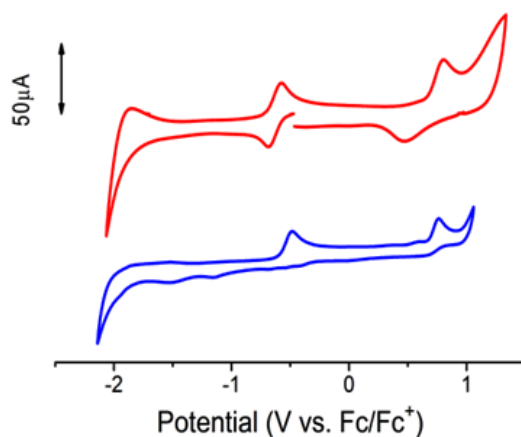


Рисунок 51. Циклические вольтамперограммы для моно-ΓФНР **75** и ΓФНДР **85** в растворе CH_3CN .

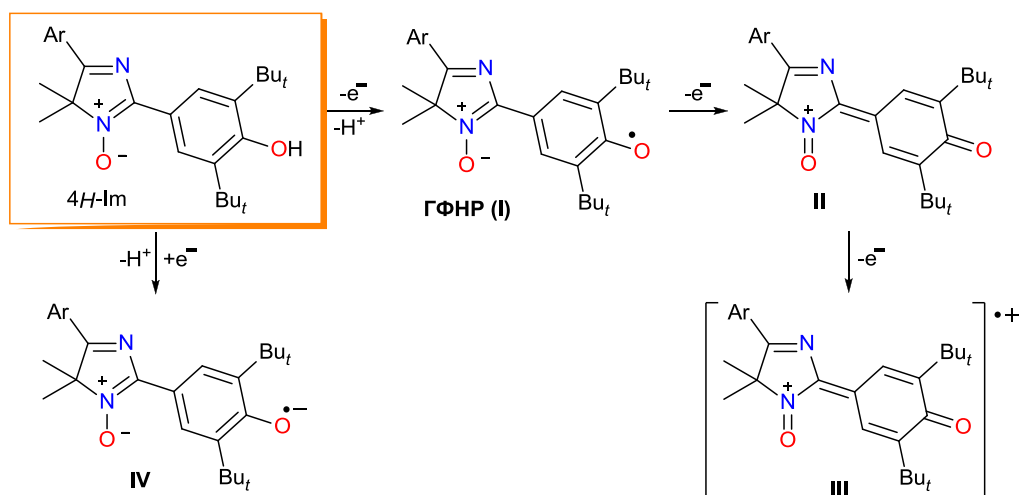


Схема 30. Возможные пути электрохимических окислительных и восстановительных реакций 5-арилзамещенных 4*H*-имидазол-*N*-оксидов

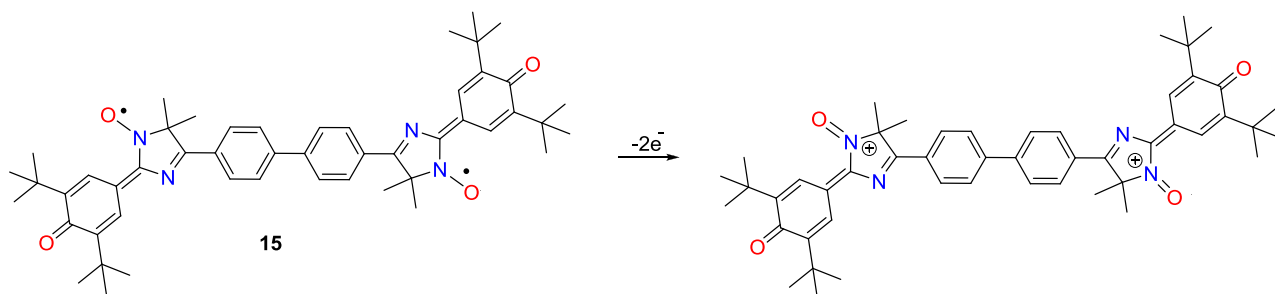


Схема 31. Предполагаемая окислительная реакция для дирадикала **85**.

Что касается ЦВА 4*H*-имидазолов **77a-d**, они представлены на рисунке 51. Все соединения демонстрируют сходное окислительно-восстановительное поведение, состоящее из необратимых свойств окисления и восстановления. По-видимому, окисление исходного

фенолимидазола **4H-Im** происходит через необратимое пошаговое образование гибридного радикала **I**, хиноидного катиона **II** и дикатион-радикала **III** соответственно (схема 30). Стадия восстановления состоит только из необратимого пика, который соответствует образованию анион-радикала **IV**.

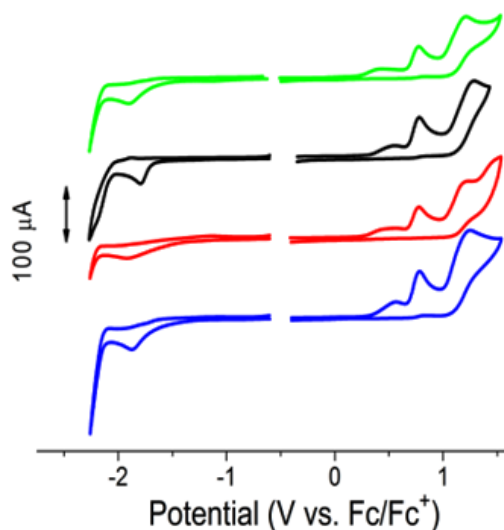


Рисунок 51. Циклические вольтамперограммы для продуктов кросс-сочетания, *4H*-имидазолов **77a-d** в растворе MeCN. Потенциалы откалиброваны относительно **Fc/Fc⁺**.

5.6 Данные магнитной восприимчивости гибридных радикалов

Исследование магнитных характеристик ГФНР проводилось для нескольких радикалов с установленной методом РСА-структурой. Как говорилось выше (гл. 5.2) 5-(*пара*-бензилоксипроизводное) **18** не проявляет магнитного поведения за счет образования молекулярного димера, в то время как остальные исследованные производные выявили зависимость эффективного магнитного момента от температуры.

Зависимости $\chi_{\text{пара}}T$ от T для ГФНР **29a**, **29b**, **78a** хорошо аппроксимируются уравнением Кюри-Вейсса (уравнение 1) во всем температурном диапазоне, что свидетельствует о преобладании слабых антиферромагнитных взаимодействий в поликристаллических образцах этих соединений ($\Theta = -1 \div -2,6$ К). Полученные магнитные параметры приведены в таблице 5.

$$\chi_{\text{para}} = C / ((T - \Theta)) \quad (1)$$

Таблица 5. Магнитные параметры для **29a**, **29b**, **12c**, **78a**, полученные SQUID .

ГФНР	$\chi_{\text{dia}}/\text{emu mol}^{-1}$	Чистота/%	Кюри константа/emu K mol ⁻¹	Вейсса Температура/К	$J/k_B/\text{K}$
29a	-200×10^{-6}	100	0.378	-2.6	-
29b	-180×10^{-6}	92.8	0.350	-1.2	-
12c	-250×10^{-6}	97.9	0.370	+0.33	-
78a	-280×10^{-6}	100	0.377	-1.0	-

С другой стороны, ГФНР **12c** показал существенно различное магнитное поведение в зависимости от температуры. Другими словами, графики зависимости $\chi_{\text{para}}T$ от T для **12c** могут быть аппроксимированы уравнением Кюри-Вейсса (уравнение 1) с положительной температурой Вейсса ($= +0,33$ К), что предполагает преобладание слабых ферромагнитных взаимодействий в диапазоне температур 3,7 - 300 К. При температуре ниже 3,7 К начинает преобладать другой тип межмолекулярных магнитных взаимодействий с отрицательным знаком.

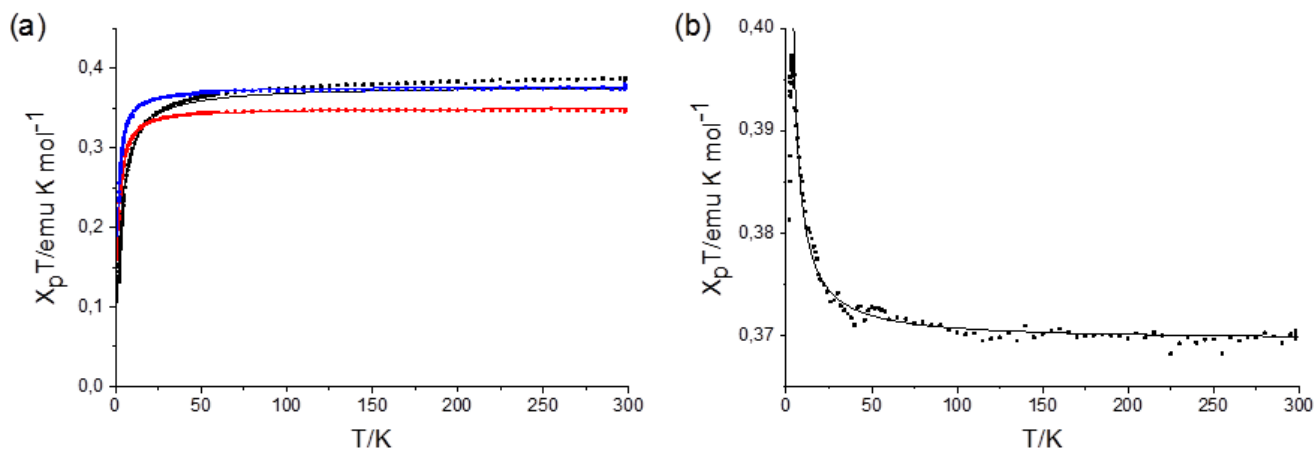


Рисунок 52. СКВИД-магнитометрия поликристаллических (твердых) радикалов: (a), (b). Графики зависимости $\chi_{\text{para}}T$ против T . (a) **29a** (черный) ; **29b** (красный); **78a** (синий); (б) **12c**. Пунктирными кривыми обозначены экспериментальные значения, а сплошными кривыми - расчетные кривые Кюри-Вейсса

Наблюдаемое магнитное поведение ГФНР можно объяснить на основе их кристаллической структуры. Фактически, рентгеноструктурный анализ монокристаллов показал массивы С-О(феноксил) ... Ме(нитроксил) (**29a,b**) или (N)O-C (arom) (**12c**, **78a**) ферромагнитных 1D-цепочек и обратно связанных

С(феноксил)... Me (феноксил) или N(нитроксид)...Me (феноксил) антиферромагнитные димеры (**12с**, **78а**), образующие трехмерные сети по всей решетке. Различия в химической структуре гибридных радикалов и, как следствие, в пространственном расположении и схемах межмолекулярного взаимодействия приводят к вариациям значений соответствующих параметров межмолекулярного спин-спинового обменного взаимодействия (J_{inter}), как для ферромагнитного, так и для антиферромагнитного взаимодействия вызывающего объемные магнитные свойства. Поскольку ГФНР **12с** показал наиболее интересные магнитные свойства, мы попытались точно проанализировать его магнитоструктурные отношения. Рисунок **53** представляет димеры «голова над хвостом» (обозначены красными стрелками) и одномерные цепи «голова к хвосту» (обозначены синими стрелками) в монокристалле **12с**. Для ГФНР **12с** из-за нарушения симметрии отсутствуют контакты со значительными значениями спиновой плотности на взаимодействующих атомах. В результате соответствующие спин-спиновые взаимодействия достаточно слабые (-1,15 К по расчетам). А учитывая образование ферромагнитно слабо связанных бесконечных цепочек и количество соответствующих контактов, разница в макроскопических магнитных свойствах приведет к слабому ферромагнитному поведению ГФНР **12с** в целом. Соответствующие расчеты нарушенной симметрии правильно предсказывают знак спин-спинового взаимодействия, но его абсолютное значение занижено.

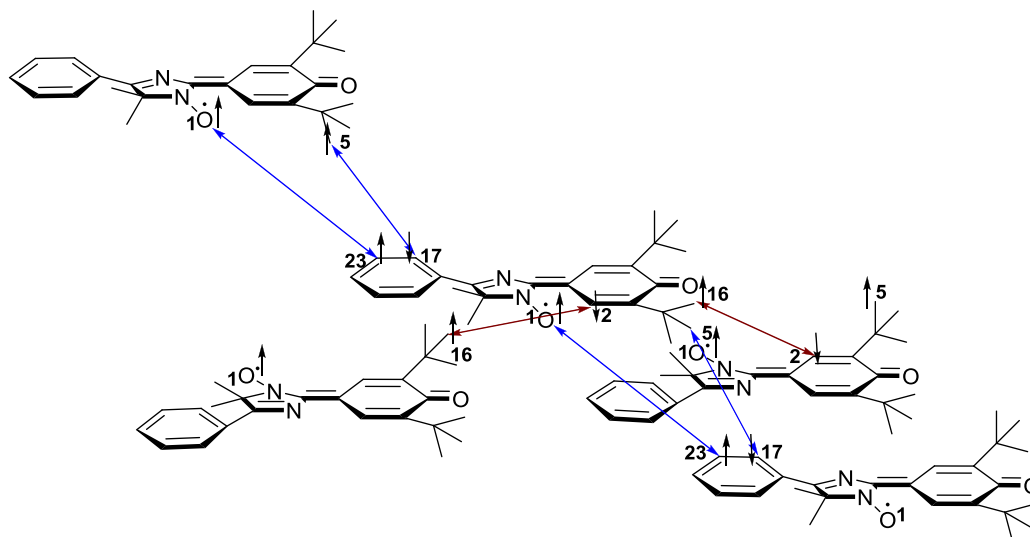


Рисунок 53. Короткие контакты в кристалле ГФНР **12с**. Синие стрелки обозначают ферромагнитные контакты в цепочках «голова над хвостом»; красные стрелки означают контакты в антиферромагнитных «голова к хвосту» димерах.

Что касается 5-(*пара*-галогенфенил)замещенных ГФНР, по данным измерений их магнитное поведение можно охарактеризовать как присущее антиферромагнетикам (Рис. 54).

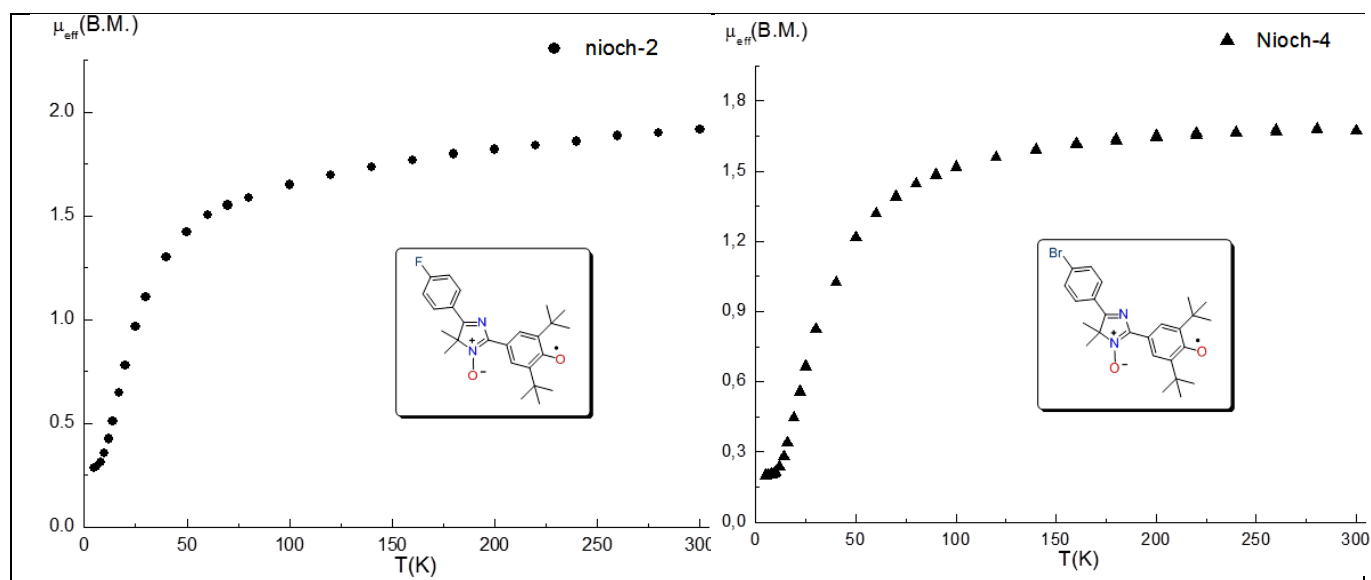


Рисунок 54. Экспериментальная зависимость $\mu_{\text{eff}}(T)$ в температурном интервале от 2 до 300 К для галоген содержащих радикалов.

5.7 Квантово-химические расчеты ГФНР

Электронная структура некоторых полученных в работе ГФНР (**29a**, **29b**, **12c**, **78a**) была исследована квантово-химическими методами (UB3LYP/def2-TZVP).²⁰⁷

Рассчитанные орбитали SOMO и карты распределения спиновой плотности для **29a**, **29b**, **12c**, **78a** изображены на рисунках 56 и 57, а также на рисунке 55, соответственно. Из рис. 56 и 57 следует, что спиновая плотность распределена по всей молекулярной структуре. Основная часть неспаренной электронной популяции распределяется в области сопряженного нитроксид-феноксильного фрагмента, так что спиновые плотности на гетероатомах имеют положительные знаки, что приводит к сопоставимым константам СТВ по абсолютным значениям для ядер ^{14}N (Рис. 55). Электронная структура гибридных радикалов, в которых гетероатомы также участвуют в π -сопряжении, в основном определяется топологической симметрией π -электронной сетки. Незначительная часть

неспаренной электронной популяции также распространяется на неконъюгированный фрагмент радикалов. Здесь, в зависимости от заместителя, алифатического или ароматического, спиновая плотность локализована на группе CH_2 или делокализована по ароматическому кольцу (спиновая сеть управляется π -топологически). Более конкретно, в ГФНР **78a** спин электрона делокализован на бифенильном кольце, связанном с имидазольным фрагментом.

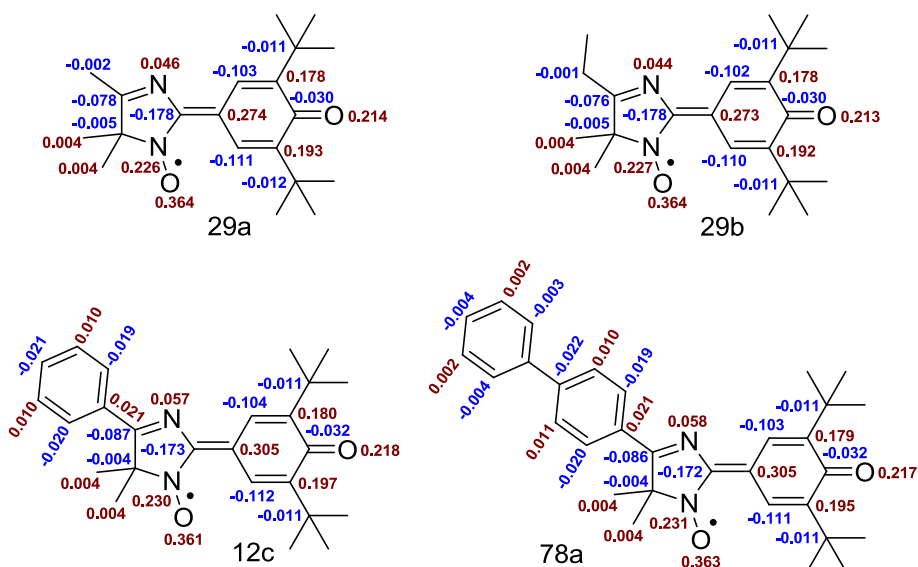


Рисунок 55. Карты распределения спиновой плотности по Малликену (Mulliken) для ГФНР **29a**, **29b**, **12c**, **78a**, рассчитанные методом UB3LYP/cc-PVDZ.

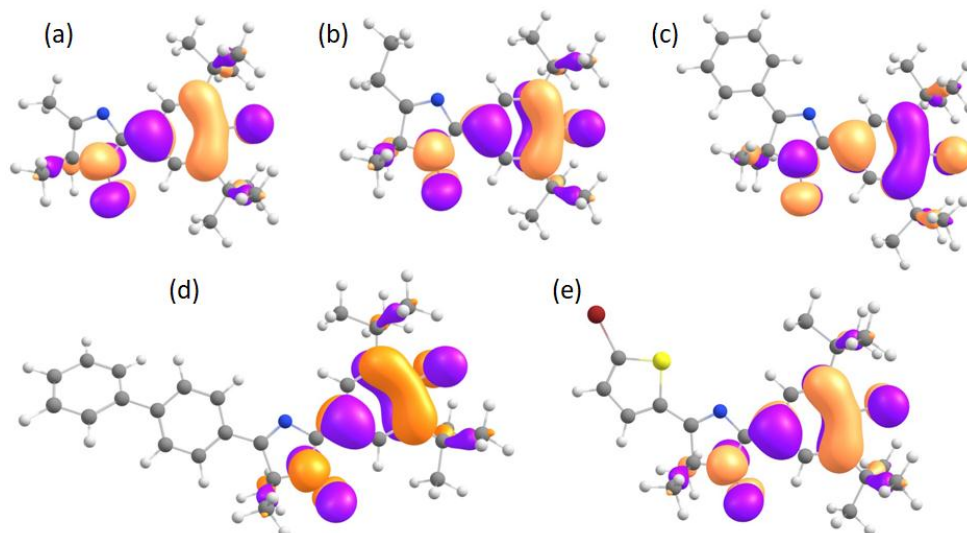


Рисунок 56. Вид SOMO-орбиталей для ГФНР **29a**, **29b**, **12c**, **78a** рассчитанные методом UB3LYP/cc-PVDZ.

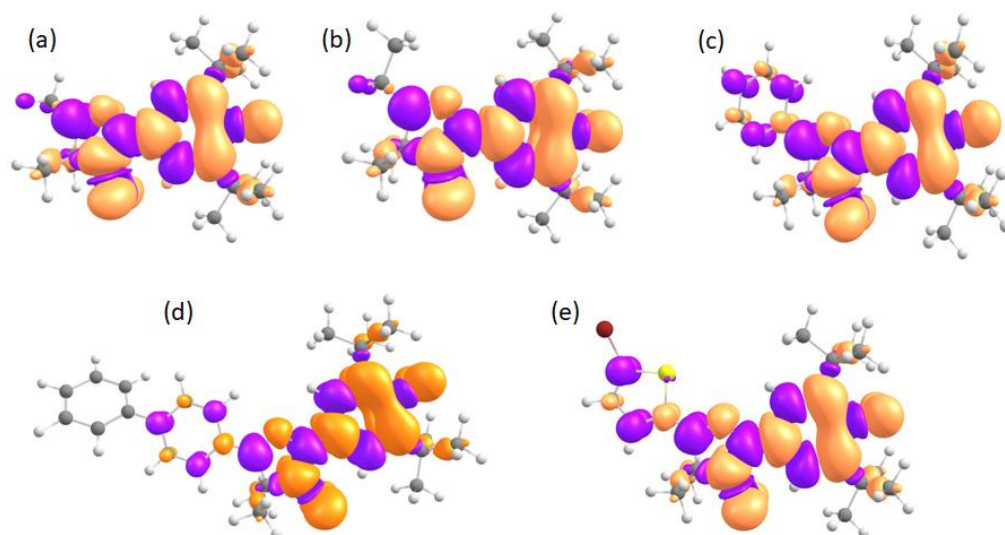


Рисунок 57. Распределение спиновой плотности для ГФНР **29a**, **29b**, **12c**, **78a** рассчитанное методом UB3LYP/сс-PVDZ.

Чтобы более подробно выявить характерные особенности электронной структуры ГФНР **29a**, **29b**, **12c**, **78a**, расчеты g-тензора были выполнены на уровне UB3LYP / сс-pVDZ с использованием программного обеспечения ORCA (версия 4.0.1.2). Расчитанные значения g-тензоров соединений **29a**, **29b**, **12c**, **78a** суммированы в таблице 6, а взаимосвязь между главными осями теоретических g-тензоров и молекулярных структур показана на рисунке 58.

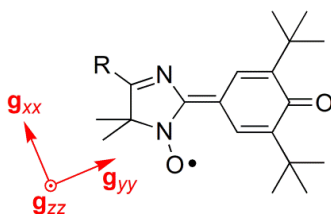


Рисунок 58. Взаимосвязь между теоретическими g-тензорами и молекулярной структурой ГФНР **29a**, **29b**, **12c**, **78a**.

Таблица 6. Теоретические g-тензоры для ГФНР **29a**, **29b**, **12c**, **78a** рассчитанные методом UB3LYP/сс-pVDZ.

Радикал	g_{xx}	g_{yy}	g_{zz}	$g(\text{iso})$
29a	2.0086	2.0077	2.0023	2.0062
29b	2.0086	2.0077	2.0023	2.0062
12c	2.0085	2.0079	2.0023	2.0063
78a	2.0086	2.0082	2.0024	2.0064

Теоретические значения g_{iso} радикалов **29a**, **29b**, **12c**, **78a** в диапазоне от 2,0060 до 2,0064 завышены по сравнению с экспериментальными. Это завышение изотропных значений g также зависит от используемого функционала. Так,

V3LYP имеет тенденцию к завышению изотропных значений g . Существенного влияния растворителя (толуола) на g -тензоры не наблюдается. Направление наибольшего главного значения g , обозначенного g_{xx} на рисунке 58 и в таблице 6 для каждого феноксилнитроксида, почти параллельно направлению связи NO, указывая на то, что спин-орбитальное взаимодействие, обусловленное сайтом NO, является преобладающим и электронное возбуждение в SOMO от плоской неподеленной пары $2p$, расположенной у атома кислорода нитроксильного сайта NO, вносит значительный вклад в отклонение от g -значения свободных электронов, равного 2,0023 (g -сдвиг). Направление главного значения g_{yy} лежит в плоскости молекулы и перпендикулярно связи N-O, что указывает на то, что возбуждение SOMO с плоской орбитали $2p$ неподеленной пары у атома кислорода феноксильного фрагмента способствует сдвигу g . Направление же главного значения g_{zz} перпендикулярно плоскости молекулы. Действительно, направления основных значений g_{xx} или g_{yy} зависят от заместителя R, но изменяются только на 10–20 градусов в плоскости молекулы для исследуемых гибридных радикалов. Это согласуется с тем фактом, что структуры SOMO феноксилнитроксидов очень похожи друг на друга.

Таким образом, расчетами для ГФНР было выявлено существенное отличие от неде локализованных нитроксидов с точки зрения вкладов спин-орбитального взаимодействия, усиленного за счет расширенного π -сопряжения с феноксильной группой.

ГЛАВА 6. ИССЛЕДОВАНИЕ ПРЕДШЕСТВЕННИКОВ ГФНР, ПРОИЗВОДНЫХ 2,5-ДИГИДРОИМИДАЗОЛА И 4Н-ИМИДАЗОЛ-3-ОКСИДА НА АНТИОКСИДАНТНУЮ (АНТИРАДИКАЛЬНУЮ) АКТИВНОСТЬ.

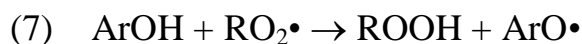
Сотрудниками кафедры химии ИЕСЭН НГПУ (асп. Дмитриевой Н.А. под руководством проф., д.х.н. Кандалинцевой Н.В.) было проведено сравнительное исследование антирадикальной активности 27 синтезированных в настоящей работе (Схема 18) производных имидазола (**66a-o**, **67a-o**) на модельной системе инициированного АИБН (азо-бис-изобутиронитрилом) окисления кумола при 60°C. Окисление алифатических и алкилароматических углеводородов,

полимеров, а также липидов молекулярным кислородом представляет собой радикальный цепной процесс и протекает по гидропероксидному механизму. Взаимодействие фенольных антиоксидантов с пероксидными радикалами окисляющегося субстрата – принципиальная реакция, определяющая способность фенольных соединений (ArOH) тормозить цепное окисление. В отличие от пероксидного радикала $\text{RO}_2\bullet$ феноксирадикал $\text{ArO}\bullet$, образующийся в реакции (7), малоактивен в реакции продолжения цепи, поэтому в присутствии ArOH скорость окисления субстрата существенно замедляется. Константа скорости этой реакции (k_7) является одной из главных характеристик эффективности ингибитора. В связи с этим, в качестве количественных характеристик АРА были определены константы скорости взаимодействия молекул антиоксиданта (АО) с гидропероксидными радикалами k_7 , а так же стехиометрические коэффициенты ингибирования f , численно равные среднему числу цепей окисления, обрываемых в расчете на одну феноксильную группу ингибитора.

Согласно полученным данным (табл. 7), все исследованные соединения проявляли выраженную ингибирующую активность в отношении окисления кумола, при этом между отдельными группами соединений наблюдались различия как в величинах коэффициента ингибирования f , так и константы скорости k_7 .

Так, в ряду 2,5-дигидроимидазолов **66a-o** коэффициент ингибирования f принимал значения от 2.8 до 4.8, в тех же условиях 4*H*-имидазол 3-оксиды **67a-o** характеризовались меньшими значениями f – от 1.9 до 2.5.

Известно²⁰⁸, что в условиях инициированного окисления для большинства 2,4,6-триалкилфенолов экспериментально определяемая величина f приближается к 2, что соответствует количественному превращению молекул фенолов (ArOH) в соответствующие феноксила ($\text{ArO}\bullet$) по реакции (7), а последних – в молекулярные продукты по реакции (8):



В рядах исследованных 2,5-дигидроимидазолов **66a-o** прослеживалась четкая зависимость экспериментально определяемой величины f от характера *орто*-заместителей в гидроксикарильном фрагменте: соединения **66e**, **66j** и **66o** с ди-*трет*-бутильным *орто*-замещением характеризовались меньшими значениями коэффициента f (от 2.8 до 3.2) по сравнению с их аналогами, содержащими в качестве *орто*-заместителей метильные, изопропильные и циклогексильные группы, для которых коэффициент f принимал значения от 3.9 до 4.8 (см. табл. 7).

Таблица 7. Количественные характеристики антирадикальной активности производных имидазола в реакции инициированного окисления кумола (60 °C)

Соединение	R ³	R ¹	R ²	f	k ₇ •10 ⁻⁴ , M ⁻¹ c ⁻¹
66a	H	Me	Me	3.9±0.3	5.1±0.8
66b	H	Me	Cyclohex	4.5±0.5	5.0±1.2
66c	H	i-Pr	i-Pr	4.0±0.1	4.5±0.1
66d	H	Cyclohex	Cyclohex	4.4±0.1	5.0±0.8
66e	H	t-Bu	t-Bu	3.2±0.3	4.0±0.3
66f	F	Me	Me	4.1±0.1	4.9±0.4
66g	F	Me	Cyclohex	4.7±0.2	5.6±0.6
66h	F	i-Pr	i-Pr	4.5±0.1	4.5±0.3
66j	F	t-Bu	t-Bu	2.8±0.3	4.7±0.8
66k	Br	Me	Me	4.44±0.02	6.4±0,1
66l	Br	Me	Cyclohex	4,83±0,02	4,1±0,5
66m	Br	i-Pr	i-Pr	4,5±0,1	3,7±0,1
66n	Br	Cyclohex	Cyclohex	4,7±0,2	5,1±0,9
66o	Br	t-Bu	t-Bu	3.2±0.2	4.0±0.2
67a	H	Me	Me	2,1±0.1	6,0±0,6
67b	H	Me	Cyclohex	2.05±0.02	6.0±0.6
67c	H	i-Pr	i-Pr	2.1±0.1	5.1±0.5
67e	H	t-Bu	t-Bu	1.9±0.2	4.1±0.7
67f	F	Me	Me	2.11±0.04	4.9±0.2
67g	F	Me	Cyclohex	2,1±0.1	6,6±0,9
67h	F	i-Pr	i-Pr	2.1±0.1	5.5±0.7
67j	F	t-Bu	t-Bu	1.9±0.2	3.9±0.3
67k	Br	Me	Me	2.4±0.1	5.5±0.4
67l	Br	Me	Cyclohex	2,3±0,1	5,2±0,4
67m	Br	i-Pr	i-Pr	2,34±0,04	4,3±0,4

67n	Br	Cyclohex	Cyclohex	2,5±0,1	5,9±0,9
67o	Br	t-Bu	t-Bu	2.0±0.2	3.8±0.1

Поскольку соединения **66a**, **66f** и **66k** с наименее объёмными диметильными *орто*-заместителями по величинам f не превосходили свои изопропил- и циклогексил-замещённые аналоги, можно предположить, что для проявления высоких значений f в ряду 2,5-дигидроимидазолов **66** принципиальное значение имело наличие у *орто*-алкильных заместителей при гидроксикарильном фрагменте бензильных атомов водорода, и, соответственно, окисление названного фрагмента в случае ди-*трет*-бутилзамещённых соединений **66e**, **66j** и **66o** останавливалось на стадии образования феноксильного радикала, а в случае метил-, изопропил- и циклогексилзамещённых производных протекало более глубоко, предположительно с образованием замещённых *орто*-метилехинонов. Далее, 1-гидрокси-2,5-дигидроимидазолы **66** способны обрывать цепи окисления и по реакции с участием *N*-гидроксигруппы. Образующийся при этом нитроксил, по всей видимости, далее не проявляет ингибирующей активности. В пользу данного предположения свидетельствует установленный факт, что 2,2,6,6-тетраметил-4-оксипиперидин-1-оксил (TEMPO) не оказывает ингибирующего влияния на инициированное окисления кумола²⁰⁹. Наконец, ещё одним антирадикальноактивным центром в молекулах соединений **66** является, очевидно, атом водорода в положении 2 имидазольного кольца. Легкость разрыва соответствующей связи C–H обусловлена стабильностью образующегося при этом C-центрированного радикала, в структуре которого имеет место протяженная сопряженная система, охватывающая оба арильных заместителя имидазольного кольца, что обеспечивает эффективную делокализацию спиновой плотности неспаренного электрона. Присоединение к последнему пероксидного радикала обеспечивает обрыв ещё одной цепи окисления и приводит к конечному продукту. Таким образом, одна молекула 2,5-дигидроимидазола **66h** по реакциям с пероксидными радикалами может оборвать максимально 5 цепей окисления, превращаясь предположительно в соответствующий 3-имидазолин 1-оксил (Схема 32).

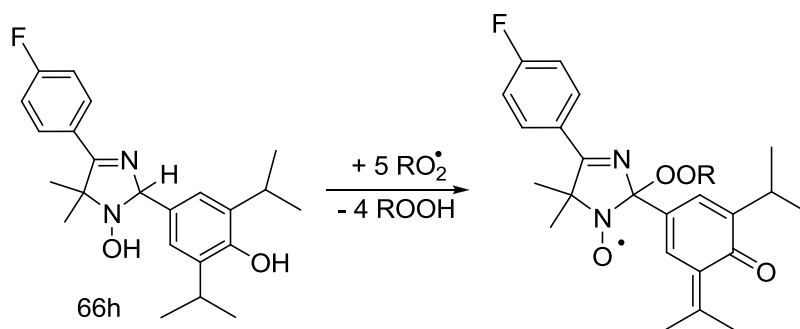


Схема 32. Возможные окислительные трансформации 1-гидрокси-2,5-дигидроимидазолов на примере диизопропилзамещенного производного **66h**

Полученные результаты, в соответствии с которыми экспериментально определяемые максимальные значения f в ряду 2,5-дигидроимидазолов **66** составляют 4.7-4.8 (для соединений **66g**, **66l** и **66n**) хорошо согласуются с этим расчётом. Наиболее же вероятными конечными продуктами окисления соединений **66e**, **66j** и **66o** являются, по-видимому, соответствующие ГФНР **121**, имеющие хинонметидный сопряженный фрагмент. Превращение из **66e** в **121e** соответствует обрыву трёх цепей окисления, что вполне согласуется с полученными значениями коэффициента f для соединений **66e**, **66j** и **66o** – от 2.8 ± 0.3 до 3.2 ± 0.3 .

Использование в качестве антиоксидантов производных 4*H*-имидазол 3-оксида **67** в сравнении с аналогичными концентрациями 2,5-дигидроимидазолов **66** при прочих равных условиях вызывали менее длительное ингибирование окисления кумола: так, в ряду соединений **67** коэффициент ингибирования f принимал меньшие значения – от 1.9 до 2.5; при этом, как и в случае соединений **66** производные **67e**, **67j** и **67o** с ди-*трет*-бутилзамещёнными гидроксиарильными фрагментами характеризовались более низкими величинами f , равными 1.9-2.0, в то время как их метил-, изопропил- и циклогексилзамещённые аналоги имели значения f от 2.05 до 2.5.

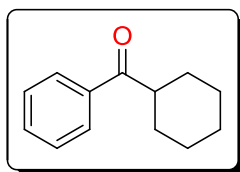
Наличие/отсутствие атома галогена в арильном заместителе в положении 4(5) гетероцикла фактически не отражалось на экспериментально определяемых значениях константы k_7 , что, очевидно, связано со значительной удалённостью функциональной группы от активного центра ArOH.

ГЛАВА 7. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК-спектры записаны в таблетках из KBr (концентрация 0.25%, толщина таблетки 1 мм) или в тонком слое на спектрометре Bruker Vector-22. УФ-спектры соединений получены на приборе Carry-5000 (Varian) (для раствора с концентрацией $\sim 10^{-4}$ М в EtOH, гексане, CHCl_3). Элементный анализ выполнен на анализаторе Euro EA 3000. Температуры плавления измеряли на приборе Metler Toledo FP900. Спектры ЯМР ^1H , ^{13}C и ^{19}F регистрировали на спектрометрах Bruker AV-300 для 5-10% растворов [рабочие частоты 300.13 МГц (^1H), 75.47 МГц (^{13}C)], AV-400 [рабочие частоты 400.13 МГц (^1H) и 100.78 МГц (^{13}C)], DRX-500 [рабочие частоты 500.13 МГц (^1H), 125.76 МГц (^{13}C)], AV-600 [рабочие частоты 600.30 МГц (^1H), 150.95 МГц (^{13}C)] в CDCl_3 , $\text{DMSO}-d_6$, CF_3COOH . Химические сдвиги приведены в δ -шкале относительно внутреннего стандарта примеси протонсодержащего растворителя или C_6F_6 . Измерения масс-спектров высокого разрешения выполнены в условиях прямого ввода на масс-спектрометре высокого разрешения Thermo Scientific DFS (Double Focusing System) (Thermo Electron Corp., USA), режим записи – электронная ионизация с энергией ионизирующих электронов 70 эВ, измерения точной массы проведены относительно линий стандарта – перфторкеросина (ПФК). Регистрация спектров была выполнена в лаборатории физических методов исследования НИОХ СО РАН. Спектры ЭПР записаны в разбавленных обескислороженных растворах толуола, хлороформа или ТГФ при комнатной температуре с помощью спектрометра Bruker X Band (9 ГГц) Elexys E 540 в (концентрация $\sim 10^{-4}$ М). Данные рентгеноструктурного анализа получены с помощью рентгеновского дифрактометра Bruker Каппа Apex II, излучение Mo K α ($\lambda = 0,71073$ Å) и графитового монохроматора.

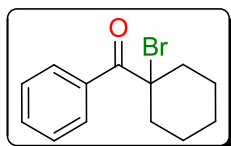
Контроль за ходом реакции осуществляли методом ТСХ на пластинках «Sorbfil» (Имид, Краснодар), проявление – УФ излучением или в парах иода. Используемые в реакциях растворители очищали перегонкой, все необходимые реагенты и катализаторы закупались за счет гранта РФФИ и по госбюджету в рамках выполнения госзадания.

Синтез ГФНР со спиро-заместителем в положении С-4 гетероцикла.



Циклогексил(фенил)метанон (3).

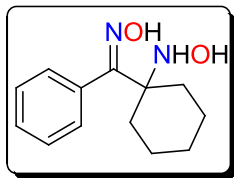
К раствору 10.35 г (70.6 ммоль) хлорангидрида циклогексанкарбоновой кислоты **2** в 19 мл бензола, при перемешивании, добавили порционно 9.7 г (72.7 ммоль) возогнанного растертого хлорида алюминия. Смесь перемешивали при 60°C в течение 40 мин. Охладив до комнатной температуры, прилили 75 мл холодной воды с ледяной крошкой и экстрагировали. Водный слой дополнительно экстрагировали 2x10 мл бензолом. Органический слой сушили MgSO_4 . Отфильтровав осушитель, бензол удалили при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографической колонки (элюент- CHCl_3). Растворитель удаляли при пониженном давлении, маслообразный остаток светло-коричневатого цвета, кристаллизуется при комнатной температуре. Масса 12.25 г (97%). По спектральным характеристикам полученный продукт соответствует описанному в литературе²¹⁰.



(1-Бромциклогексил)(фенил)метанон (4).

К раствору 12.58 г (66.8 ммоль) циклогексилфенилкетона **3** в 30 мл сухого диэтилового эфира добавили 2.3 мл диоксана. При охлаждении реакционной колбы льдом и водой, в течение получаса прикапывали 12.23 г (76.2 ммоль) Br_2 . Далее перемешивали при 35°C в течение 2 ч. Затем добавили 30 мл холодной воды и нейтрализовали смесь с помощью NaHCO_3 , контролируя pH по конго-бумаге. Эфирный слой отделили, водный слой экстрагировали, 2x6 мл Et_2O . Объединенные экстракты сушили безводным Na_2SO_4 вместе в небольшом количестве $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ для удаления следов брома. После отгонки растворителя остаток неочищенного бромкетона **4** флэш-хроматографировали на колонке с окисью алюминия (элюент, гексан- EtOAc , 10:1). Собирали слабо окрашенную фракцию, упарили, маслянистый вязкий остаток помели в морозильную камеру, где он постепенно закристаллизовался.

Слегка желтоватые низкоплавкие кристаллы, выход 15.85 г (90%) т. пл. 50-55° С (лит.²¹¹ т. пл. 55-56° С). Спектральные данные (ЯМР ¹Н и ¹³С) полученного бромкетона соответствуют литературным данным²¹².



(1-(Гидроксиамино)циклогексил)(фенил)метаноноксим(5).

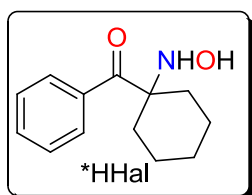
Способ А): Охлажденный снегом и водой раствор 4.62 г (66.4 ммоль) $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ в 10 мл воды нейтрализовали охлажденным раствором щелочи из 2.26 г (56.4 ммоль) NaOH в 10 мл воды. Полученную смесь прилили к раствору 5.34 г (20 ммоль) бромкетона **4** в 90 мл MeOH . Перемешивали на водяной бане при 76°С 3 часа с обратным холодильником. Метанол отгоняли на ротаторном испарителе. Оставшийся водный слой экстрагировали 40 мл EtOAc , и дополнительно промыли 2x5 мл EtOAc . Органический слой сушили Na_2SO_4 . Растворитель удалили при пониженном давлении. К маслообразному остатку добавили серный эфир и поместили на ночь в морозильник. Выпавший осадок отфильтровали и промыли на фильтре холодным серным эфиром. Получили 0.88 г оксима **5** (19%). Кристаллизацией 125 мг из смеси $\text{EtOAc}:\text{MeOH}$ (5:1) было получено 60 мг очищенного образца.

Способ Б): К суспензии мелко растертого в ступке 10.418 г (150 ммоль) $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ в 32 мл MeOH (с добавкой фенолфталеина) при охлаждении ледяной баней и перемешивании прикапали 24 мл 29%-ного раствора MeONa в MeOH . Хлорид натрия отфильтровали, фильтрат добавили к суспензии 6.68 г (25 ммоль) бромкетона **4** в 15 мл MeOH . Кипятили смесь при перемешивании с обратным холодильником в течение 24 ч в атмосфере аргона. После охлаждения до комнатной температуры выпавший осадок отфильтровали, промыли его 2x8 мл MeOH , сушили, получили 1.36 г бесцветных мелких кристаллов. Метанольный фильтрат упарили, к остатку добавили 100 мл 3%-ной соляной кислоты и 45 мл CHCl_3 , интенсивно перемешивали смесь в течение 5 мин, органический слой отделили и откинули, водный нейтрализовали 14%-ным раствором аммиака до $\text{pH}\sim 7-8$ (по универсальной индикаторной бумаге). Выпавший при продолжительном выдерживании в холодильнике осадок отфильтровали,

промыли небольшим количеством ледяной воды, сушили, получили дополнительно 1.382 г 2-гидроксиламинооксима **5**.

Бесцветные мелкие кристаллы, суммарный выход 2.742 (48%), т.пл. 175–175.4°C (EtOAc:MeOH=5:1). ИК-спектр (KBr), $\nu/\text{см}^{-1}$: 1658. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO-*d*-6, δ , м.д., J/Гц): 1.38–1.67 (10H, м, CH₂), 5.06 (1H, уш с, NH-OH), 7.18–7.21 (2H, м, C_{Ar}H), 7.24 (1H, с, NH-OH), 7.28–7.38 (3H, м, C_{Ar}H), 10.50 (1H, с, N=OH). δ_{C} (100 МГц; DMSO-*d*-6): 21.6 (3,5–CH₂), 25.7 (4–CH₂), 31.3 (2,6 –CH₂), 62.4 (C–NHON), 124.4 (C_{Ar}H), 127.7 (C_{Ar}H), 128.2 (C_{Ar}H), 133.8 (C_{Ar}–C=NON), 159.9 (C=NON).

Найдено %: С 66.62; Н 7.48; N 11.79. Вычислено для C₁₃H₁₈N₂O₂, %: С 66.64; Н 7.74; N 11.96.



**(1-(Гидроксиамино)циклогексил)(фенил)метанон
гидрохлорид(бромид) (6).**

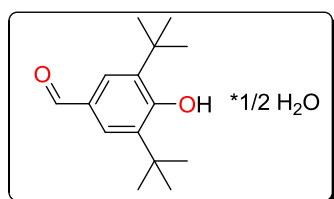
Способ А): К 307 мг (1.31 ммоль) 1,2-гидроксиламинооксима **5** прилили 10 мл конц. соляной кислоты и кипятили смесь при перемешивании в течение 3 час. Охладили до комнатной температуры, выдержали 1 сут при 3°C, осадок отфильтровали, промыли 3 мл конц. соляной кислотой. Сушили на воздухе до постоянного веса, получили 0.252 г (76%) **6**.

Способ Б): Перемешиваемую смесь 703 мг (3 ммоль) 2-гидроксиламинооксима **5** и 10 мл 48% бромистоводородной кислоты поместили в предварительно нагретую до 130°C масляную баню и кипятили с обратным холодильником при перемешивании в течение 35 мин. После охлаждения до комнатной температуры, реакционную смесь выдержали 12 ч при 0°C, выпавший осадок отфильтровали, промыли 2 мл холодной HBr и 2×2 мл холодного ацетонитрила, сушили до постоянного веса, получили 690 мг (77%) розовато-серых мелких игольчатых кристаллов **6**.

Данные для гидрохлорида **6**: Бесцветные мелкие кристаллы т.пл. 225.2°C (разл., изопропанол). ИК-спектр (KBr), $\nu/\text{см}^{-1}$: 1681. Спектр ЯМР ^1H (300МГц,

ДМСО- d_6 , δ , м.д., J/Гц): 1.15-1.45 (4H, м, $\underline{\text{CH}_2}$), 1.58-1.72 (2H, м, $\underline{\text{CH}_2}$), 1.81-1.93 (2H, м, $\underline{\text{CH}_2}$), 2.21-2.31 (2H, м, $\underline{\text{CH}_2}$), 7.45-7.52 (2H, м, $\text{C}_{\text{Ar}}\underline{\text{H}}$), 7.55-7.61 (1H, м, $\text{C}_{\text{Ar}}\underline{\text{H}}$), 7.69-7.74 (2H, м, $\text{C}_{\text{Ar}}\underline{\text{H}}$). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, ДМСО- d_6 , δ_{C} м.д.): 20.7 ($3,5\text{--}\underline{\text{CH}_2}$), 24.0 ($4\text{--}\underline{\text{CH}_2}$), 29.0 ($2,6\text{--}\underline{\text{CH}_2}$), 70.7 ($\underline{\text{C}}\text{--NHOH}$), 127.4 ($\underline{\text{C}}_{\text{Ar}}\text{H}$), 128.5 ($\underline{\text{C}}_{\text{Ar}}\text{H}$), 131.8 ($\underline{\text{C}}_{\text{Ar}}\text{H}$), 137.5 ($\underline{\text{C}}_{\text{Ar}}\text{--C=O}$), 201.3 ($\underline{\text{C}}\text{=O}$)

Найдено %: С 61.41; Н 6.91; N 5.47; Cl 13.60. Вычислено для $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{ClN}_2\text{O}$, %: С 61.05; Н 7.09; N 5.48; Cl 13.86.

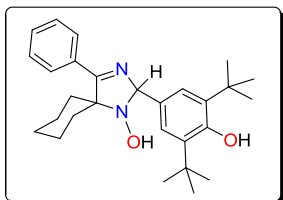


3,5-Ди-*трет*-бутил-4-гидроксibenзальдегид гемигидрат

(9). Синтез осуществляли по литературной методике²¹³.

В трехгорлую колбу снабженную насадкой Дина–Старка с обратным холодильником и термометром поместили 43 мл ледяной уксусной кислоты, порциями при перемешивании добавили 10,32 г (50 ммоль) 2,6-ди-*трет*-бутилфенола и 14,02 г (100 ммоль) измельченного уротропина, наблюдая некоторое разогревание смеси. Затем прилили 40 мл уксусной кислоты и 16 мл воды, нагрели смесь до 115°C, после чего кипятили при перемешивании 6 ч. После охлаждения до комнатной температуры, осадок отфильтровали, промыли на фильтре 3×40 мл воды (собирая водный фильтрат в отдельную колбу), сушили на воздухе до постоянного веса, получили 10.85 г продукта. Уксуснокислый фильтрат реакционной смеси вторично использовали для наработки альдегида 9. Для этого к нему добавили 10.32 г (50 ммоль) 2,6-ди-*трет*-бутилфенола и 7 г (50 ммоль) уротропина, нагрели смесь и кипятили при температуре бани 130°C в течение 6 ч. После охлаждения, выпавший осадок отфильтровали, промыли 4×50 мл воды, сушили на воздухе, дополнительно получили 11.29 г осадка.

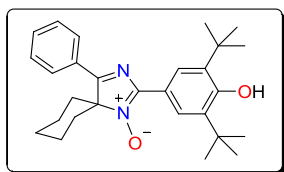
Бесцветные мелкие блестящие чешуйки, напоминающие слюду, суммарный выход 94%. Спектральные данные образца 9 (ЯМР ^1H) соответствуют литературным²¹⁴.



1-Гидрокси-2-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)-4-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]дец-3-ен (10).

К раствору 450 мг (1.5 ммоль) гидробромида гидроксиламинокетона **6** в 6 мл метанола добавили при перемешивании 1157 мг (15 ммоль) ацетата аммония и через 1 мин 383 мг (1.58 ммоль) гемигидрата ди-*трет*-бутилформилфенола **9**. Суспензию продули током аргона и далее перемешивали в атмосфере инертного газа в течение 4 ч, наблюдая постепенное растворение альдегида и выпадение осадка продукта. Смесь выдержали в течение 12 ч при комн. темп., осадок отфильтровали промыли 2×2 мл холодной водой и 3 мл холодного метанола, сушили на воздухе. Фильтрат упарили, остаток растерли с 20 мл холодной воды, выдержали при 0°C в течение 1 сут, осадок отфильтровали, получили дополнительно 260 мг имидазолина **10**.

Бесцветные мелкоигольчатые кристаллы, общий выход 632 мг (97%), т. пл. 159.0 – 161.4° С (MeOH). ИК-спектр (KBr), $\nu/\text{см}^{-1}$: 1612. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, δ_{H} м.д., $J/\text{Гц}$): 1.21-1.44 (3H, м, (CH_2)₅), 1.38 (18H, с, 2C(CH_3)₃), 1.50-1.67 (4H, м, (CH_2)₅), 1.72-1.88 (2H, м, (CH_2)₅), 2.09-2.16 (1H, м, (CH_2)₅), 5.98 (1H, с, N- $\text{CH}=\text{N}$), 6.87 (1H, с, N-OH), 7.31 (2H, с, $\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$), 7.42-7.47 (3H, м, $\text{C}_{\text{Ph}}\text{H}$), 7.65-7.69 (2H, м, $\text{C}_{\text{Ph}}\text{H}$), 8.27 (1H, уш.с., $\text{C}_{\text{Ar}}\text{-OH}$). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, δ_{C} м.д.): 21.8 ((CH_2)₅), 22.6 ((CH_2)₅), 25.0 ((CH_2)₅), 28.3 ((CH_2)₅), 30.5 (C- CH_3), 34.6 (C- CH_3), 77.9 (C-5), 123.4 (C_{Ar}H), 127.9 (C_{Ph}H), 128.4 (C_{Ph}H), 129.6 (C_{Ph}H), 131.7 (C-1 Ar), 134.4 (C-1 Ph), 138.5 (C-*t*-Bu), 152.9 (C-OH), 174.9 (C-4). Найдено, %: C 77.61, H 8.59, N 6.12. $\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: C 77.38, H 8.81, N 6.45.

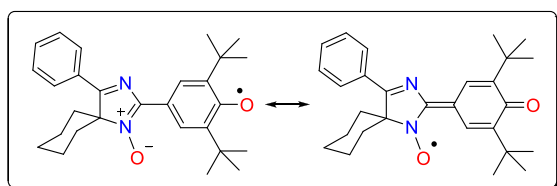


2-(3,5-Ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)-4-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]дека-1,3-диен-1-оксид (11).

К раствору 76 мг (0.175 ммоль) имидазолина **10** в 6 мл MeOH присыпали 91 мг (1.05 ммоль) катализаторной MnO_2 и перемешивали 4 ч до полной конверсии исходного субстрата (контроль ТСХ). Смесь нанесли на колонку с силикагелем и флеш – хроматографировали (элюент–хлороформ),

собирая фракцию ярко-желтого цвета. Растворитель упарили, кристаллический остаток растерли с 3 мл гексана, выдержали при +2°C в течение 12 ч, осадок отфильтровали.

Желтые кристаллы, выход 74 мг (97%), т. пл. 175.1 – 175.9° С (гексан). ИК-спектр (KBr), $\nu/\text{см}^{-1}$: 1608. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, δ_{H} м.д., $J/\text{Гц}$): 1.50 (18H, с, $2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.51-1.57 (1H, м, $(\text{CH}_2)_5$), 1.60-1.68 (2H, м, $(\text{CH}_2)_5$), 1.85-1.95 (1H, м, $(\text{CH}_2)_5$), 1.99-2.09 (2H, м, $(\text{CH}_2)_5$), 2.22-2.31 (2H, м, $(\text{CH}_2)_5$), 2.46-2.58 (2H, м, $(\text{CH}_2)_5$), 5.60 (1H, с, $\text{C}_{\text{Ar}}\text{-OH}$), 7.46-7.51 (3H, м, $\text{C}_{\text{Ph}}\text{H}$), 8.03-8.08 (2H, м, $\text{C}_{\text{Ph}}\text{H}$), 8.71 (2H, с, $\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3 , δ_{C} м.д.): 19.3 ($(\text{CH}_2)_5$), 24.2 ($(\text{CH}_2)_5$), 30.1 (C-CH_3), 32.4 ($(\text{CH}_2)_5$), 34.4 (C-CH_3), 82.0 (C-4), 119.4 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{-C=N}^+\text{O}^-$), 125.4 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$), 127.7 ($\text{C}_{\text{Ph}}\text{H}$), 128.6 ($\text{C}_{\text{Ph}}\text{H}$), 130.8 ($\text{C}_{\text{Ph}}\text{H}$), 131.3 (C-C=N), 135.6 ($\text{C-}t\text{-Bu}$), 146.4 (C-2), 155.7 (C-OH), 174.1 (C-5). Найдено, %: С 77.54, Н 8.15, N 6.84. $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: С 77.74, Н 8.39, N 6.48.

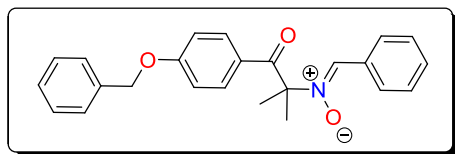


2,6-Ди-*tert*-бутил-(1-оксидо-4-фенил-1,3-дiazаспиро[4.5]дец-3-ен-2-илиден)циклогекса-2,5-диенон (12a).

В перемешиваемый раствор 30 мг (0.07 ммоль) имидазола **11** в 5 мл хлороформа одной порцией добавили 167 мг (0.7 ммоль) диоксида свинца и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 150 мин. Выдержали в покое 20 мин до оседания окислителя и аккуратно отобрали пипеткой верхний прозрачный слой, растворитель упарили на холодной бане, остаток растерли с 1 мл гексана, жидкость декантировали, осадок сушили в вакууме водоструйного насоса до постоянного веса.

Темно-коричнево-черный порошок, выход 21 мг (70%), т. пл. 153.8 – 156.2° С (гексан). ИК-спектр (KBr), $\nu/\text{см}^{-1}$: 1610. ЭПР-спектр: уширенный триплет (см. гл. 5.1, рис. 29). Найдено, %: 78.05, Н 7.83, N 8.15. $\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: С 77.92, Н 8.17, N 6.49.

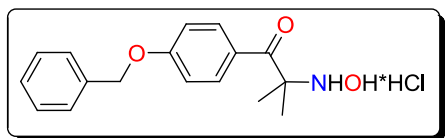
Получение 5-(пара-бензилоксифенил)производного ГФНР с защищенной фенольной группировкой



N-Бензилиден-1-(4-(бензилокси)фенил)-2-метил-1-оксопропан-2-аминоксид (14).

К раствору 5.67 г (20 ммоль) кетонитрона **13** в 45 мл ацетона присыпали 3.18 г K_2CO_3 и 0.05 г (0.3 ммоль) KI, после чего по каплям добавили 3.22 мл (25.5 ммоль) бензилхлорида. Смесь перемешивали при 60°C с обратным холодильником 6 ч, охладили до комнатной температуры, выпавший осадок отфильтровали, промыли холодным ацетоном (2×4 мл) и водой (3×10 мл).

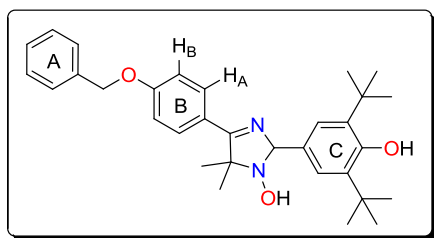
Бесцветный мелкокристаллический осадок, выход 7.25 г (97%). Его характеристики (т. пл. и спектр ЯМР 1H) соответствуют описанному в литературе бензилированному нитрону²¹⁵.



1-(4-(Бензилокси)фенил)-2-(гидроксиламино)-2-метилпропанон-1 солянокислая соль (15).

К раствору 5.42 г (14.5 ммоль) бензилпроизводного **14** в 14 мл конц. соляной кислоты, при охлаждении смеси в ледяной бане, прилили 15 мл диэтилового эфира и перемешивали смесь в течение 30 мин. Отфильтровали образовавшийся осадок, промыли его на фильтре 10 мл холодного эфира, сушили на воздухе до постоянного веса.

Бесцветные игольчатые кристаллы, выход 3.96 г (85%). Спектральные характеристики хлоргидрата ГАК **15** (ЯМР 1H) соответствуют литературным данным²¹⁶.

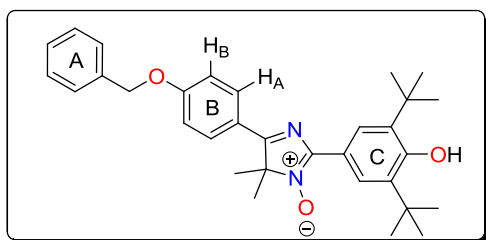


1-Гидрокси-4-(4-(бензилокси)фенил)-2-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)-5,5-диметил-2,5-дигидро-1H-имидазол (16).

К раствору 1.63 г (5.065 ммоль) хлоргидрата гидроксиламинкетона **15** в 15 мл MeOH последовательно добавили 2.37 г (30.74

ммоль) ацетата аммония и 1.26 г (5.19 ммоль) 3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксibenзальдегида **9**. Перемешивали смесь 4 ч при 25°C, выпавший осадок отфильтровали, промыли MeOH (3×3 мл), сушили имидазолин **16** до постоянного веса.

Бледно-желтый мелкокристаллический порошок, суммарный выход 1.73 г (68%), т. пл. 181.4-183.3°C (EtOH). ИК-спектр (KBr), $\nu/\text{см}^{-1}$: 3636, 3277, 2965, 2870, 1607, 1593, 1566, 1514, 1456, 1435, 1385, 1364, 1321, 1250, 1173, 1157, 1119, 1092, 1049, 1024, 999, 883, 835, 739, 696, 608, 528. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ_{H} м.д., J/Гц): 1.24 (3H, с, 5- CH_3), 1.37 (3H, с, 5- CH_3), 1.43 (18H, с, $2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 5.09 (2H, с, Ph- CH_2 -O), 5.21 (1H, с, $\text{C}_{\text{Ar}}\text{-OH}$), 5.45 (1H, с, N- CH -Ar), 5.84 (1H, с, уш, N-O H), 6.97 (2H, д, AA'BB', $J=9$ Гц, $\text{C}_{\text{ArB}}\text{H}_{\text{B}}$), 7.22 (2H, с, $\text{C}_{\text{ArC}}\text{H}_{\text{A}}$), 7.30-7.43 (5H, м, $\text{C}_{\text{ArA}}\text{H}_{\text{A}}$), 7.78 (2H, д, AA'BB', $J=9$ Гц, $\text{C}_{\text{ArB}}\text{H}_{\text{A}}$). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3 , δ_{C} м.д.): 17.0, 18.3, 25.0, 30.1, 34.2, 58.3, 69.9, 71.3, 90.6, 114.5, 124.9, 125.6, 127.33, 128.0, 129.3, 130.1, 135.5, 136.3, 153.9, 160.5, 175.4. Найдено %: C 74.99; H 8.30; N 5.14. Вычислено для $\text{C}_{32}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_3 \times \text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$, %: C 74.69; H 8.48; N 5.12.

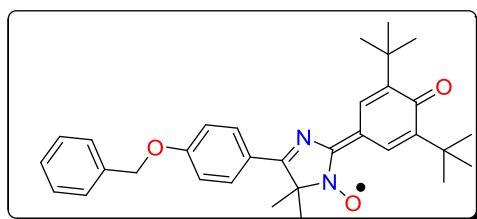


4-(4-(Бензилокси)фенил)-2-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)-4*H*-имидазол-3-оксид (17**).**

80 Мг (0.4 ммоль) ацетата меди(II) в 1 мл 20%-го водного раствора аммиака добавили к раствору 1 г (2 ммоль) имидазолина **16** в 15 мл MeOH и продували смесь слабым током воздуха, периодически добавляя MeOH. Через 2 ч выпавший осадок имидазола **17** отфильтровали, промыли холодным метанолом и высушили. Получили имидазола **17**. Кристаллизацией 450 мг из 5 мл EtOH получают 310 мг аналитически чистого образца.

Желтый порошок, выход 0.97 г (97%), т. пл. 172.4°C (разл., EtOH). ИК-спектр (KBr), $\nu/\text{см}^{-1}$: 3624, 3591, 3408, 2951, 2872, 1607, 1576, 1528, 1504, 1454, 1420, 1375, 1319, 1236, 1204, 1175, 1142, 1026, 999, 903, 833, 772, 737, 719, 700, 658, 629, 579, 528, 457, 430. Спектр ЯМР ^1H (400МГц, CDCl_3 , δ_{H} м.д., J/Гц): 1.50

(18H, с, 2C(CH₃)₃), 1.73 (6H, с, 4-(CH₃)₂), 5.15 (2H, с, C_{Ar}-CH₂-O), 5.63 (1H, с, C_{Ar}-OH), 7.07 (2H, д, AA'BB', *J*=9 Гц, C_{ArB}H_B), 7.32-7.45 (5H, м, C_{ArA}H), 8.04 (2H, д, AA'BB', *J*=9 Гц, C_{ArB}H_A), 8.75 (2H, с, C_{ArC}H). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃, δ_C м.д.): 24.3, 30.1, 34.4, 70.1, 80.2, 115.2, 115.8, 119.2, 123.9, 125.6, 127.4, 128.2, 128.6, 129.1, 130.9, 133.0, 135.7, 136.1, 146.5, 156.0, 161.4, 175.6. Найдено %: C 77.45; H 7.56; N 5.58. Вычислено для C₃₂H₃₈N₂O₃, %: C 77.08; H;7.68; N 5.62.

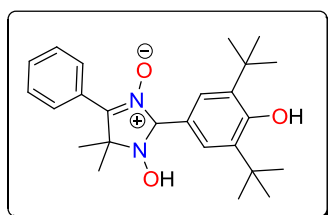


Гибридный феноксил-нитроксид (18).

К раствору 400 мг (0.8 ммоль) имидазола **17** в 15 мл хлороформа одной порцией добавили 1.151 г (4.8 ммоль) PbO₂. Выдержали 3 ч, периодически встряхивая смесь, окислитель отфильтровали через бумажный фильтр, растворитель упарили при пониженном давлении до объема ~1 мл, остаток нанесли на колонку с силикагелем и флэш-хроматографировали хлороформом, собирая темно-коричнево-зеленую фракцию с R_f = 0.5. Раствор целевой фракции упарили, остаток растерли с 3 мл гексана, отфильтровали радикал **18**.

Мелкие темно-коричневые кристаллы, выход 318 мг (80%), т. пл. 153.4 °C (разл., ацетонитрил). ИК-спектр (KBr), ν/см⁻¹: 3080, 2997, 2956, 2922, 2860, 1606, 1554, 1444, 1379, 1309, 1257, 1174, 1151, 1136, 1043, 1022, 922, 835, 732, 696, 627, 528. ЭПР-спектр: (см. гл. 5.1, рис. 28) Найдено %: C 77.23; H 7.37; N 5.58. Вычислено для C₃₂H₃₇N₂O₃, %: C 77.23; H 7.49; N 5.63.

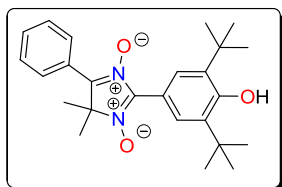
Синтез ГФНР с нитронной группой в имидазольном ядре на основе 2 – гидроксиламинооксимов. Образование нитронил-нитроксильных радикалов ряда 4,5-дигидро-1H-имидазола в конкурентном процессе окисления 2,5-дигидро-1H-имидазол-3-оксидов



2-(3,5-Ди-*трет*-бутил-гидроксифенил)-1-гидрокси-5,5-диметил-4-фенил-2,5-дигидро-1H-имидазол-3-оксид(21a).

К смеси 5.82 г (30 ммоль) 2-гидроксиламинооксима **19a**, 7.65 г (31.5 ммоль) альдегида **9** и 4.62 г (60 ммоль) ацетата аммония добавили 60 мл метанола и кипятили при перемешивании в течение 30 мин. Охладили смесь в ледяной бане, осадок отфильтровали, промыли водой и холодным метанолом, сушили на воздухе.

Бесцветные кристаллы, выход 11.26 г (91%), т.пл 219-222°C (EtOH). ИК-спектр (KBr), $\nu/\text{см}^{-1}$: 3576, 3257, 2997, 2958, 2914, 2872, 1604, 1560, 1458, 1437, 1371, 1342, 1304, 1238, 1180, 1122, 993, 968, 887, 837, 554, 521. УФ-спектр (EtOH), λ_{max} , нм ($\lg \epsilon$): 226 (4.14), 286 (4.09). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО-*d*-6, δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 1.43 (18H, с, 2C(CH₃)₃), 1.47 (3H, с, 5-CH₃), 1.57 (3H, с, 5-CH₃), 5.55 (1H, с, N-CH-Ar), 7.15 (1H, с, C_{Ar}-OH), 7.29 (2H, с, C_{Ar}H), 7.53 (3H, м, C_{Ph}H), 8.16 (2H, м, C_{Ph}H), 8.34 (1H, с, N-OH). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl₃, δ_{C} м.д.): 19.2 (5-(CH₃)₂), 31.3 (C(CH₃)₃), 35.4 (C(CH₃)₃), 68.3 (C-2), 91.7 (N-CH-N), 126.9 (C_{Ar}H), 127.2 (C-1, 5-Ar), 128.3 (C_{Ph}H), 128.7 (C-1, 2-Ph), 129.4 (C_{Ph}H), 130.6 (C_{Ph}H), 139.3 (C_{Ar}-*t*-Bu), 143.3 (C-4), 155.7 (C_{Ar}-OH). Найдено %: С 73.45; Н 8.14; N 6.89. Вычислено для C₂₅H₃₄N₂O₃., %: С 73.14; Н 8.35; N 6.82.



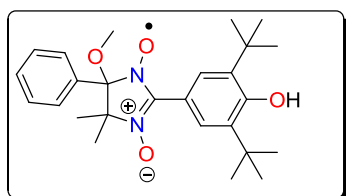
2-(3,5-Ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)-4,4-диметил-5-фенил-4H-имидазол-1,3-диоксид(23a)

Способ А. К раствору 409 мг 3-имидазолина **20a** (1 ммоль) в 35 мл изопропанола добавили раствор 40 мг (0.2 ммоль) Cu(OAc)₂×H₂O в 1 мл водного аммиака, продували смесь воздухом в течение 12 ч. Осадок отфильтровали, промыли водой, спиртом, получили 385 мг (94%) соединения **21a**.

Способ Б. К раствору 2.03 г (5 ммоль) 3-имидазолина **20a** в 180 мл MeOH добавили раствор 0.22 г Cu(OAc)₂×H₂O в 1.1 мл водного аммиака и продували в смесь воздух с помощью капилляра в течение 18 ч. Выпавший жёлтый осадок отфильтровали, промыли метанолом и водой, сушили на воздухе до постоянной массы (1.80 г). Полученное вещество суспендировали в 20 мл горячего хлороформа в течение 2 мин, осадок вновь отфильтровали, получили после

высушивания 1.58 г (78%) 4*H*-имидазола **21a**. Фильтрат был использован для выделения ННР **22a** (см. ниже).

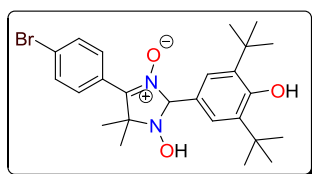
Желтые кристаллы, т. пл. 283-286°C (хлороформ). ИК-спектр (KBr), $\nu/\text{см}^{-1}$: 3413, 2970, 1560, 1600. УФ-спектр (EtOH), λ_{max} , нм ($\lg \epsilon$): 254 (3.99), 305 (4.44). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ_{H} , м.д., $J/\text{Гц}$): 1.49 (18H, с, 2C(CH $\underline{\text{H}}$) $_3$), 1.90 (6H, с, 4-(CH $\underline{\text{H}}$) $_2$), 5.71 (1H, с, C $_{\text{Ar}}$ -O $\underline{\text{H}}$), 7.49-7.52 (3H, м, C $_{\text{Ph}}$ $\underline{\text{H}}$), 8.48 (2H, м, C $_{\text{Ph}}$ $\underline{\text{H}}$), 8.60 (2H, с, C $_{\text{Ar}}$ $\underline{\text{H}}$). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3 , δ_{C} м.д.): 25.28, 30.24, 30.39, 34.75, 113.2, 126.9, 127.1, 129.1, 131.0, 135.7, 136.5, 136.8, 157.6. Найдено, %: C 72.71; H 7.73; N 6.79. Вычислено для C $_{25}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_3$, %: C 73.50; H 7.90; N 6.86.



2-(3,5-Ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)-5,5-диметил-4-метокси-4-фенил-4,5-дигидро-1*H*-имидазол-3-оксид-1-оксил (22a).

Хлороформный фильтрат (см. выше способ Б), упарили, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем, элюент CHCl_3 , собирали окрашенную в синий цвет зону, растворитель упарили, остаток растерли с 5 мл гексана, отфильтровали и сушили на воздухе.

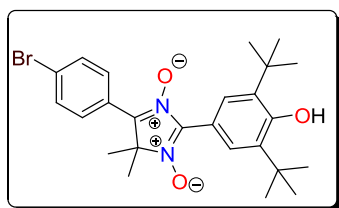
Темно-синие мелкие кристаллы, выход 0.39 г (18%). ИК-спектр (KBr), $\nu/\text{см}^{-1}$: 3500, 2958. УФ-спектр (EtOH), λ_{max} , нм ($\lg \epsilon$): 256 (4.22), 290 (4.28). Спектр ЭПР: $a_{\text{N}} = 0.737$ мТ, квинтет. Найдено, %: C 70.92; H 7.94; N 6.31. Вычислено для C $_{26}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_4$, %: C 71.04; H 8.03; N 6.37.



4-(4-бромфенил)-2-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)-1-гидрокси-5,5-диметил-2,5-дигидро-1*H*-имидазол-3-оксид (21b).

Смесь 2.73 г (10 ммоль) 2-гидроксиламинооксима **19b**, 2.56 г (10.5 ммоль) 3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксибензальдегида **9**, 1.54 г (20 ммоль) ацетата аммония в 50 мл MeOH перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 1.5 ч. После охлаждения до комнатной температурты осадок отфильтровали, промыли его водой и метанолом, сушили на воздухе до постоянной массы.

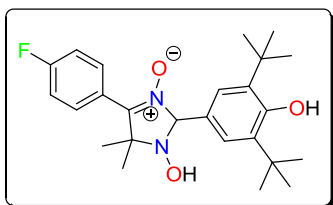
Бесцветные кристаллы, выход 3.58 г (73%), т. пл. 209-211°C (ДМФА). ИК-спектр (KBr), $\nu/\text{см}^{-1}$: 3570, 2958. УФ-спектр (EtOH), λ_{max} , нм ($\lg \epsilon$): 229 (4.06), 297 (4.05). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ_{H} , м.д., $J/\text{Гц}$): 1.42 (18H, с, $2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.48 (3H, с, 5- CH_3), 1.56 (3H, с, 5- CH_3), 5.56 (1H, с, N- $\text{CH}-\text{Ar}$), 7.17 (1H, с, $\text{C}_{\text{Ar}}-\text{OH}$), 7.27 (2H, с, $\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$), 7.71 (2H, д, AA'BB', $J = 9 \text{ Гц}$, $\text{C}_{\text{Ar(Br)}}\text{H}_A$), 8.16 (2H, д, AA'BB', $J = 9 \text{ Гц}$, $\text{C}_{\text{Ar(Br)}}\text{H}_B$), 8.38 (1H, с, N-OH). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6 , δ_{C} м.д.): 19.2 ($5-(\text{CH}_3)_2$), 31.3 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 35.5 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 76.4 ($\text{C}-5$), 91.8 (N- $\text{CH}-\text{Ar}$), 130.3, 122.5, 123.8, 127.1, 131.4, 132.8, 139.4, 157.6. Найдено, %: C 61.40; H 6.56; N 5.75; Br 15.85. Вычислено для $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{BrN}_2\text{O}_3$, %: C 61.35; H 6.80; N 5.72; Br 16.32.



5-(4-Бромфенил)-2-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидрокси-фенил)-4,4-диметил-4*H*-имидазол-1,3-диоксид (23b).

К раствору 0.73 г (1.5 ммоль) имидазолина **21b** в 40 мл MeOH добавили раствор 62 мг (0.3 ммоль) $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \times \text{H}_2\text{O}$ в 0.5 мл водного аммиака и продували в смесь воздух при помощи капилляра в течение 4 ч. Выпавший осадок отфильтровали, промыли водой и метанолом, высушили. Растворили в минимальном количестве хлороформа и хроматографировали на колонке с силикагелем, элюент - CHCl_3 , собирали ярко-желтую зону с $R_f = 0.256$ растворитель упарили, остаток растерли с эфиром, отфильтровали.

Желтые кристаллы, выход 0.35 г (47%), т. пл. 142.3-143.5°C (EtOH). ИК-спектр (KBr), $\nu/\text{см}^{-1}$: 3431, 2960, 1600, 1560. УФ-спектр (EtOH), λ_{max} , нм ($\lg \epsilon$): 311 (4.26). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ_{H} , м.д., $J/\text{Гц}$): 1.49 (18H, с, $2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.88 (6H, с, $4-(\text{CH}_3)_2$), 5.74 (1H, с, $\text{C}_{\text{Ar}}-\text{OH}$), 7.65 (2H, д, AA'BB', $J = 9 \text{ Гц}$, $\text{C}_{\text{Ar(Br)}}\text{H}_A$), 8.40 (2H, д, AA'BB', $J = 9 \text{ Гц}$, $\text{C}_{\text{Ar(Br)}}\text{H}_B$), 8.56 (2H, с, $\text{C}_{\text{Ar(OH)}}\text{H}$). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3 , δ_{C} м.д.): 25.5 ($4-(\text{CH}_3)_2$), 30.5 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 34.9 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 76.1 ($\text{C}-4$), 113.1, 125.3, 125.6, 127.2, 127.5, 128.3, 130.3, 132.6, 135.9, 157.3. Найдено, %: C 61.74; H 6.13; N 5.53; Br 16.72. Вычислено для $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{BrN}_2\text{O}_3$, %: C 61.60; H 6.41; N 5.75; Br 16.39.

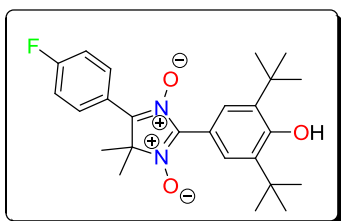


2-(3,5-Ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)-1-гидрокси-5,5-диметил-4-(4-фторфенил)-2,5-дигидро-1H-имидазол-3-оксид (21с).

К перемешиваемому раствору 2.971 г (14 ммоль) гидросиламиноксима ²¹⁷ **19с** в 60 мл MeOH добавили 5.1 г (66 ммоль) NH₄OAc и через 1 мин прибавили 3.577 г (14.7 ммоль) ди-трет-бутилформилфенола **9**, перемешивали смесь при 20°C в течение 8 ч. Осадок отфильтровали, промыли 10 мл холодного MeOH, затем 10 мл воды, сушили до постоянного веса. Из маточного раствора упариванием MeOH и многократным суспендированием остатка в нескольких промывках водой на фильтре, дополнительно выделили имидазолин **21с**.

Бесцветный мелкодисперсный порошок, напоминающий крахмал, суммарный выход 5.86 г (98%), т. пл. 197.9°C (разл., EtOH). ИК-спектр (KBr), $\nu/\text{см}^{-1}$: 3576, 3257, 2958, 2914, 2872, 1605, 1560, 1510, 1458, 1437, 1371, 1342, 1304, 1238, 1180, 1122, 993, 968, 836, 553, 520. Спектр ЯМР ¹H (400МГц, ДМСО-*d*-6, δ , м.д., J/Гц): 1.39 (18H, с, 2C(CH₃)₃), 1.44 (3H, с, 5-CH₃), 1.52 (3H, с, 5-CH₃), 5.52 (1H, с, 2-H), 7.12 (1H, с, Ar-OH), 7.24 (2H, с, C_{Ar}H), 7.29-7.34(2H, м, C_{Ar-F}H), 8.23-8.27 (2H, м, C_{Ar-F}H), 8.31 (1H, с, N-OH). Вещество крайне мало растворимо в CHCl₃ и ДМСО, в этой связи спектр ЯМР ¹³C не был зарегистрирован.

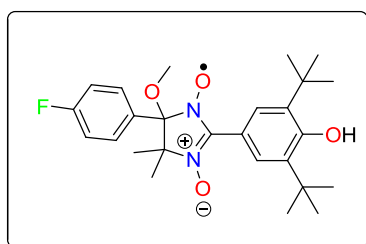
Найдено %: С 70.16; Н 7.76; F 4.69; N 6.38. Вычислено для C₂₅H₃₃FN₂O₃, %: С 70.07; Н 7.76; F 4.43; N 6.54.



2-(3,5-Ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)-4,4-диметил-5-(4-фторфенил)-4H-имидазол-1,3-диоксид (23с).

К суспензии 857 мг (2 ммоль) имидазолина **21с** в 25 мл хлороформа добавили 1.392 г MnO₂ и перемешивали 90 мин до полной конверсии имидазолина (контроль ТСХ). Окислитель отфильтровали на бумажном фильтре, фильтрат упарили и затерли остаток с минимальным количеством гексана. Осадок отфильтровали и сушили на воздухе.

Мелкокристаллический осадок лимонного цвета, выход 815 мг (95%), т. пл. 243.1°C (разл., EtOH). ИК-спектр (KBr), $\nu/\text{см}^{-1}$: 3626, 3454, 2962, 2914, 2874, 1600, 1506, 1440, 1387, 1346, 1161, 1120, 1084, 1014, 887, 840, 818, 775, 840, 675, 569. УФ-спектр (EtOH), λ_{max} , нм ($\lg \epsilon$): 255 (3.97), 305 (4.38). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 1.46 (18H, с, $2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.86 (6H, с, 4- $(\text{CH}_3)_2$), 5.72 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{-OH}$), 7.16-7.21 (2H, м, $\text{C}_{\text{Ar(F)}}\text{H}$), 8.51-8.53 (2H, м, $\text{C}_{\text{Ar(F)}}\text{H}$), 8.55 (2H, с, $\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3 , δ_{C} м.д.): 25.0 (4- $(\text{CH}_3)_2$), 30.1 ($2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 34.5 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 75.7 (C-4), 112.8 (C-1 в 2-Ar), 116.1 (д, $^2J_{\text{CF}} = 22$ Гц, C-3(5) в 5-Ar), 122.7 (д, $^4J_{\text{CF}} = 4$ Гц, C-1 в 5-Ar), 126.7 (C-2(6) в 2-Ar), 129.0 (д, $^3J_{\text{CF}} = 8$ Гц, C-2(6) в 5-Ar), 135.5 (C-3(5) в 2-Ar), 141.2 и 142.7 (C-2 и C-5), 156.8 (C-OH), 163.3 (д, $^1J_{\text{CF}} = 253$ Гц, C-4 в 5-Ar). Найдено %: C 70.15; H 6.99; N 6.53; F 4.55 $\text{C}_{32}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: C 70.40; H 7.3; N 6.57; F 4.44.



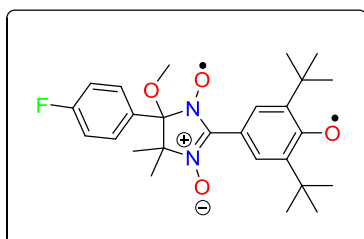
2-(3,5-Ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)-5,5-диметил-4-метокси-4-(4-фторфенил)-4,5-дигидро-1H-имидазол-3-оксид-1-оксил (22с).

К раствору 214 мг (0.5 ммоль) имидазолина **21с** в 25 мл MeOH прилили раствор 20 мг (0.1 ммоль) ацетата меди(II) в 0.3 мл водного аммиака и продували смесь воздухом через капилляр в течение 4 ч, периодически добавляя растворитель. По завершении реакции (контроль ТСХ) растворитель отогнали, к остатку добавили воду (7 мл) и хлороформ (10 мл), экстрагировали в делительной воронке, органический слой отделили и сушили с помощью MgSO_4 . Хлороформ отогнали, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем (элюент-хлороформ), собирали темно-синюю зону, после упаривания остаток растерли с 5 мл гексана, осадок отфильтровали, промыли 2×3 мл гексаном. Изолировали ярко-синий осадок.

Мелкие кристаллы ярко-синего цвета, выход 90 мг (42%), т. пл. 173.5°C (разл., гексан). ИК-спектр (KBr), $\nu/\text{см}^{-1}$: 3626, 3442, 3082, 2953, 2912, 2875, 1603, 1512, 1466, 1437, 1404, 1358, 1308, 1275, 1236, 1202, 1163, 1120, 1092, 1009, 837, 779, 619, 579, 532, 478. УФ-спектр (EtOH), λ_{max} , нм ($\lg \epsilon$): 292 (4.26), 331 (3.87),

370 (3.60), 635 (3.06). Найдено %: С 68.27; Н 7.70; N 6.29; F 3.55. Вычислено для $C_{26}H_{34}FN_2O_4$, %: С 68.25; Н 7.49; N 6.12; F 4.15.

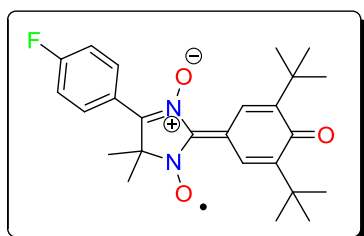
Общая методика окисления ННР 22a,b,c до дирадикалов 24a,b,c на примере 24c.



Нитронил-нитроксил-феноксильный дирадикал(24c).

К раствору 10 мг (0.02 ммоль) ННР 22c в 3 мл $CHCl_3$ добавили 30 мг (0.125 ммоль) диоксида свинца. Смесь выдерживали в течение 10 минут.

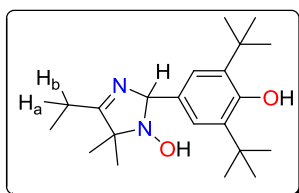
Общая методика окисления имидазолов 21a,b,c до ГФНР 25a,b,c на примере 25c.



2-(3,5-Ди-трет-бутил-4-оксоциклогекса-2,5-диенилиден)-5-(4-фторфенил)-4,4-диметил-4Н-имидазол-3-оксил (25c).

К раствору 9 мг (0.02 ммоль) имидазола **21** в 3 мл $CHCl_3$ добавили 30 мг (0.125 ммоль) диоксида свинца. Выдержали в течение 30 мин. Для регистрации ЭПР-спектра разбавляли аликвоту хлороформом тридцатикратно.

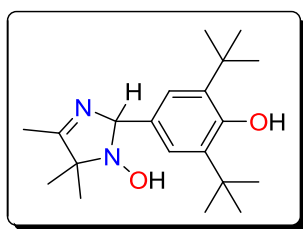
Синтез ГФНР с алкильными группами при атоме С-5 гетероцикла (с метильной, этильной и метилциклогексановым фрагментом)



2-(3,5-Ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)-1-гидрокси-5,5-диметил-4-этил 2,5-дигидро-1H-имидазол (27b).

К раствору 1.006 г (6 ммоль) хлоргидрата 2-(гидроксиамино)-2-метилпентан-3-она **26b** в 20 мл MeOH присыпали 2.775 г (36 ммоль) ацетата аммония, затем 1.533 г (6.3 ммоль) 3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксибензальдегида **9** и перемешивали смесь в течение 6 ч, выдержали 15 ч при 25°C и 2 ч при 0°C. Выпавший осадок отфильтровали, промыли 2×3 мл холодным MeOH и 3×2 мл H_2O , сушили на воздухе до постоянного веса.

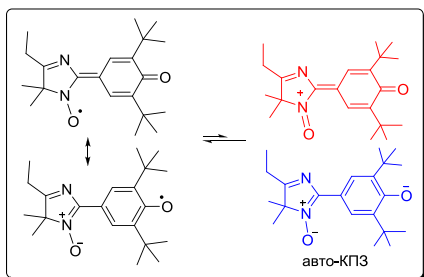
Бесцветный мелкий порошок, выход 1.59 г (76%), т. пл. 200.7-201.6°C (EtOH). ИК-спектр (KBr), $\nu/\text{см}^{-1}$: 3242, 2964, 2918, 1630, 1460, 1435, 1386, 1360, 1257, 1207, 1120, 995, 887, 841, 769, 634. УФ-спектр (EtOH), λ_{max} , нм ($\lg \epsilon$): 273 (3.20), 279 (3.19). Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.97 (3H, с, 5- CH_3), 1.06 (3H, с, 5- CH_3), 1.15 (3H, т, $J=8$ Гц, CH_2CH_3), 1.41 (с, 18H, $2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 2.21 (1H, м, CH_aCH_3), 2.29 (1H, м, CH_bCH_3), 5.15 (1H, с, N- $\text{CH}-\text{Ar}$), 5.26 (1H, с, $\text{C}_{\text{Ar}}-\text{OH}$), 5.74 (1H, уш с, N- OH), 7.12 (2H, с, $\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3 , δ_{C} , м.д., $J/\text{Гц}$): (125 МГц; CDCl_3) 9.6 (CH_2CH_3), 15.9 (5- CH_3), 22.7 (CH_2CH_3), 23.7 (5- CH_3), 30.0 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 34.1 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 71.4 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 91.5 (N- $\text{CH}-\text{Ar}$), 124.7 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$), 130.3 ($\text{C}-1$, 2-Ar), 135.3 ($\text{C}_{\text{Ar}}-t\text{-Bu}$), 153.7 ($\text{C}_{\text{Ar}}-\text{OH}$), 181.7 ($\text{C}-4$). Найдено, %: C 73.00; H 9.50; N 8.07. Вычислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_2$, %: C 72.79; H 9.89; N 8.08.



1-Гидрокси-2-(3,5-ди-*трет*-бутил-гидроксифенил)-4,5,5-триметил-2,5-дигидро-1*H*-имидазол (27a).

По методике, приведенной выше для имидазолина **27b** из 461 мг (3 ммоль) хлоргидрата 3-(гидроксиамино)-3-метилбутан-2-она **26a**, 10 мл MeOH, 1.4 г (18 ммоль) NH_4OAc и 767 мг (3.15 ммоль) альдегида **9** получили соединение **27a**.

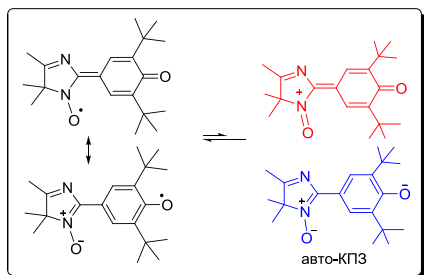
Бесцветный порошок, т.пл. 223.6-234.1°C (EtOH). ИК-спектр (KBr), $\nu/\text{см}^{-1}$: 3230, 3076, 2964, 2914, 1643, 1462, 1431, 1362, 1213. УФ-спектр (EtOH), λ_{max} , нм ($\lg \epsilon$): 274 (3.132), 280 (3.119). Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, δ_{H} , м.д., $J/\text{Гц}$): 1.07 (3H, с, 5- CH_3), 1.16 (3H, с, 5- CH_3), 1.37 (18H, с, $2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.92 (3H, д, $^5J=2$ Гц, 4- CH_3), 5.10 (1H, к, $^5J=2$ Гц, N- $\text{CH}-\text{Ar}$), 6.82 (1H, с, $\text{C}_{\text{Ar}}-\text{OH}$), 7.10 (2H, с, $\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$), 7.61 (1H, с, N- OH). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, δ_{C} м.д.): 15.5 (5- CH_3), 16.0 (5- CH_3), 24.3 (4- CH_3), 30.4 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 34.5 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 70.6 ($\text{C}-5$), 90.7 ($\text{C}-2$), 123.9 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$), 131.9 ($\text{C}-1$, 2-Ar), 138.4 ($\text{C}_{\text{Ar}}-t\text{-Bu}$), 153.3 ($\text{C}_{\text{Ar}}-\text{OH}$), 177.4 ($\text{C}-4$). Найдено, %: C 72.35; H 9.58; N 8.63. Вычислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_2$, %: C 72.25; H 9.7; N 8.43.



2,6-Ди-*трет*-бутил-4-(4-этил--5,5-диметил-1*H*-имидазол-2(5*H*)-илиден-1-оксил)циклогексадиенон-2,5 (29b).

К раствору 208 мг (0.6 ммоль) имидазолина **27b** в 4 мл CHCl_3 присыпали 860 мг (3.6 ммоль) оксида свинца (IV) и встряхивали периодически реакционную смесь до образования темно-зеленого цвета и полной конверсии исходного субстрата (контроль ТСХ). Через 2 ч аккуратно отделили прозрачный слой от окислителя при помощи капилляра, дополнительно отфильтровали раствор через бумажный фильтр, растворитель удалили на ротационном испарителе при 25°C. Остаток растерли с 3 мл гексана, осадок радикала **29b** отфильтровали.

Темно сине-зеленые призматические кристаллы с металлическим блеском и фиолетовым оттенком, выход 137 мг (66%), т.пл. 151.6°C (разл., CH_3CN). ИК-спектр (KBr), $\nu/\text{см}^{-1}$: 3095, 2949, 2914, 1593, 1554, 1448, 1423, 1381, 1356, 1255, 1169, 920, 883, 559. УФ-спектр (EtOH), λ_{max} , нм ($\lg \epsilon$): 220 (4.092), 282 (4.494), 407 (4.690), 782 (3.554), 863 (3.797). ЭПР-спектр (PhMe): мультиплет (31 линия), $A_N = 0.55(8)$ мТ, $A_{N'} = 0.05(4)$ мТ, $A_H = 0.15(2)$ мТ, $A_{H'} = 0.17(1)$ мТ, $A_{H_{3,4,5}} = 0.09(7)$ мТ, $g_{\text{iso}} = 2.0056$. Найдено, %: С 73.39; Н 8.76; N 8.47. Вычислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_2$, %: С 72.43; Н 9.10; N 8.16. Масс-спектр: 344.3 $[\text{M}+1]$ (100%).

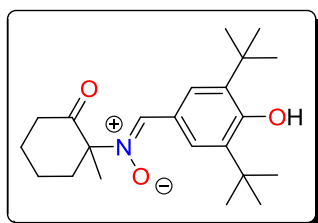


2,6-Ди-*трет*-бутил-4-(4,5,5-триметил-1*H*-имидазол-2(5*H*)-илиден-1-оксил)циклогексадиенон-2,5 (29a).

По методике, приведенной выше для радикала **29b**, суспензию 200 мг (0.6 ммоль) имидазолина **27a** в 6 мл CHCl_3 окисляли в течение 4 ч 860 мг (3.6 ммоль) PbO_2 , выделяли продукт аналогичным образом.

Кристаллические гранулы темно зеленого цвета с металлическим блеском и с фиолетовым оттенком, выход 130 мг (65%), т. пл. 199.6°C (разл., CH_3CN). ИК-спектр (KBr), $\nu/\text{см}^{-1}$: 3097, 3001, 2964, 2949, 1599, 1556, 1446, 1425, 1381, 1255. УФ-спектр (EtOH), λ_{max} , нм ($\lg \epsilon$): 280 (4.468), 407 (4.650), 782 (3.517), 861 (3.743).

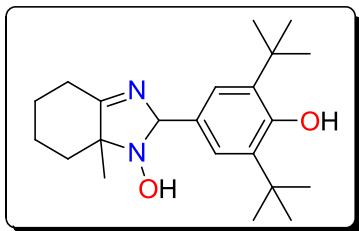
ЭПР-спектр (PhMe): мультиплет (35 линий), $A_N = 0.56(0)$ мТл, $A_{N'} = 0.05(3)$ мТл, $A_{H'} = 0.15(1)$ мТл, $A_{H''} = 0.16(7)$ мТл, $A_{H\ 3,4,5} = 0.09(0)$ мТл, $g_{iso} = 2.0056$.
Найдено, %: С 72.82; Н 8.63; N 8.60. Вычислено для $C_{20}H_{29}N_2O_2$, %: С 72.91; Н 8.87; N 8.50. Масс-спектр: 330.2 [M+1] (100%).



(3,5-Ди-*трет*-бутил-4-гидроксибензилиден)-1-метил-2-оксоциклогексанамина-N-оксид (31).

Раствор 0.988 г (5.5 ммоль) хлоргидрата 2-(гидроксиамино)-2-метилциклогексанона **30** в 7 мл MeOH нейтрализовали прибавлением раствора метилата натрия (152 мг Na в 3 мл MeOH), осадок NaCl отфильтровали, к фильтрату прибавили 1.605 г (6.6 ммоль) 3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксибензальдегида **xx** и перемешивали смесь 2 сут при 25°C, после чего кипятили с обратным холодильником в течение 8 ч. Растворитель упарили, к остатку добавили 10 мл $CHCl_3$ и 10 мл насыщенного водного раствора $Na_2S_2O_5$, перемешивали до образования двух слоев, органический слой отделили, водный дополнительно экстрагировали 2×5 мл $CHCl_3$. Объединенный органический слой сушили $MgSO_4$, упарили, остаток кристаллизовали из 15 мл смеси гексан:этилацетат, 5:1, выпавший при охлаждении осадок **31** отфильтровали.

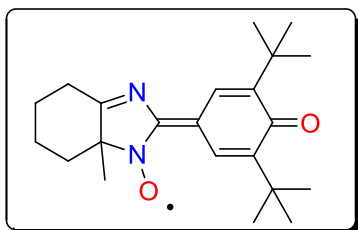
Мелкие бесцветные гранулы, выход 0.435 г (22%), т. пл. 222.7-223.3°C (гексан/EtOAc). ИК-спектр (KBr), ν/cm^{-1} : 3635, 3589, 3070, 2952, 2870, 1722, 1591, 1439, 1423, 1404, 1240, 1122, 1107. УФ-спектр (EtOH), λ_{max} , нм (lg ϵ): 237 (3.964), 317 (4.320). Спектр ЯМР 1H (500 МГц, $CDCl_3$, δ_H , м.д., J/Гц): 1.44 (18H, с, $2C(CH_3)_3$), 1.57 (3H, с, C_{H_3}), 1.60-2.03 (5H, м, CH_2), 2.47-2.53 (1H, м, CH_2), 2.72-2.87 (2H, м, CH_2), 5.63 (1H, $C_{Ar}-OH$), 7.13 (1H, с, $N=CH-Ar$), 8.15 (2H, с, $C_{Ar}H$). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, $CDCl_3$, δ_C , м.д., J/Гц): 21.2 ($\underline{CH_2}$), 23.8 ($\underline{CH_3}$), 27.0 ($\underline{CH_2}$), 30.0 ($C(\underline{CH_3})_3$), 34.2 ($\underline{C}(\underline{CH_3})_3$), 37.8 ($\underline{CH_2}$), 39.6 ($\underline{CH_2}$), 80.9 ($CH_2-\underline{C}-Me$), 122.1 ($\underline{C}_i(Ar)-CH=N$), 126.5 ($\underline{C}_{Ar}H$), 132.7 ($\underline{CH=N-O}$), 135.8 ($\underline{C}_{Ar}-t-Bu$), 155.9 ($\underline{C}_{Ar}-OH$), 205.6 ($\underline{C=O}$). Найдено, %: С 73.56; Н 9.48; N 3.95. Вычислено для $C_{22}H_{33}NO_3$, %: С 73.50; Н 9.25; N 3.90.



1-Гидрокси-2-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)-7а-метил-2,4,5,6,7,7а-гексагидро-1H-бензимидазол (32).

Раствор 178 мг (0.5 ммоль) нитрона **31** в 5 мл MeOH, насыщенного газообразным аммиаком, выдерживали в течение 24 ч, образовавшийся осадок **32** отфильтровали, промыли 2 мл холодного MeOH.

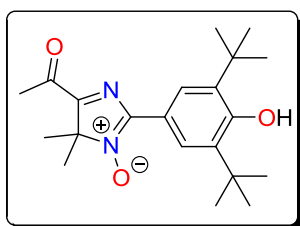
Бесцветный мелкий порошок, выход 64 мг (33%), т. пл. 225.8-226.1°C (MeOH). Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, ДМСО- d_6 , δ_{H} , м.д., J/Гц): 1.15 (3H, с, 5-(CH_3)), 1.18-1.24, 1.47-1.59, 1.64-1.74, 1.84-1.97 (6H, м, (CH_2) $_3$), 1.37 (18H, с, 2C(CH_3) $_3$), 2.27-2.35 (2H, м, $\text{CH}_2\text{C}=\text{N}$), 5.14 (1H, уш. с, N- CH -Ar), 6.84 (1H, с, $\text{C}_{\text{Ar}}\text{-OH}$), 7.12 (2H, с, $\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$), 7.56 (1H, с, N-OH). Вещество малорастворимо в CHCl_3 и ДМСО, поэтому спектр ЯМР ^{13}C записан не был. Найдено, %: C 73.66; H 9.48; N 7.73. Вычислено для $\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_2$, %: C 73.70; H 9.56; N 7.81.



Гибридный феноксил-нитроксильный радикал(33).

К суспензии 16 мг (0.042 ммоль) имидазолина **32** в 2 мл CHCl_3 присыпали 80 мг (0.33 ммоль) PbO_2 . Перемешивали в течение 5 ч. Отфильтровали окислитель. Растворитель отогнали при пониженном давлении. При добавлении 0.3 мл гексана, остаток растворился. Образовавшиеся после испарения гексана кубические кристаллы радикала, суммарной массой 12 мг, хранили при -12°C.

ЭПР-спектр (PhMe): мультиплет (13 линий), $A_{\text{N}} = 0.55$ мТл, $A_{\text{H}} = 0.16$ мТл, $A_{\text{H}} = 0.1567$ мТл, $A_{\text{H}} = 0.114$ мТл, $A_{\text{H}} = 0.0676$ мТл, $A_{\text{H}} = 0.004$ мТл, $A_{\text{H}} = 0.003$ мТл, $g_{\text{iso}} = 2.00645$

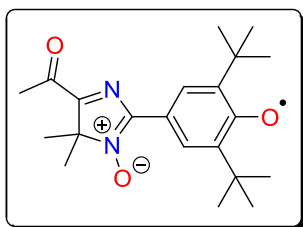


5-Ацетил-2-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)-4,4-диметил-4H-имидазол-3-оксид (35).

К раствору 173 мг (0.5 ммоль) имидазолина **27b** в 2 мл MeOH прибавили раствор 19 мг ацетата меди(II) в 0.3 мл водного аммиака и продували в смесь воздух в течение 24 ч, контролируя конверсию

субстрата по ТСХ и приливая испаряющийся MeOH. Растворитель отогнали на роторном испарителе, остаток экстрагировали хлороформом и очищали методом хроматографии на колонке с SiO₂, элюент-хлороформ, собирая фракцию, окрашенную в ярко-желтый цвет, упарили, остаток растерли с 1 мл холодного гексана и отфильтровали.

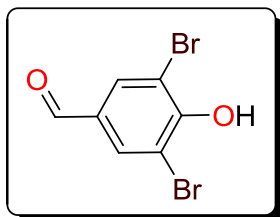
Темно-желтый порошок, выход 30 мг (17%), т. пл. 169.7°C (разл., CHCl₃). ИК-спектр (KBr), $\nu/\text{см}^{-1}$: 3589, 3000, 2958, 2874, 1701, 1678, 1608, 1500, 1423, 1398, 1360, 1329, 1201, 1134, 1119, 947, 899, 775, 729, 615, 581. Спектр ЯМР ¹H (300 МГц, CDCl₃, δ_{H} , м.д., J/Гц): 1.48 (18H, с, 2C(CH₃)₃), 1.58 (6H, с, 4-(CH₃)₂), 2.62 (3H, с, CH₃C=O), 5.66 (1H, с, C_{Ar}-OH), 8.58 (2H, с, C_{Ar}H). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц, CDCl₃, δ_{C} , м.д., J/Гц): 22.4 (4-(CH₃)₂), 24.9 (CH₃C=O), 29.7 (C(CH₃)₃), 34.1 (C(CH₃)₃), 81.4 (C-4), 118.3 (C-1, 2-Ar), 124.6 (C_{Ar}H), 135.7 (C-*t*-Bu), 146.8 (C-2), 156.0 (C_{Ar}-OH), 170.6 (C-5), 191.9 (C=O). Найдено, %: C 70.25; H 8.51; N 7.75. Вычислено для C₂₁H₃₀N₂O₃, %: C 70.36; H 8.44; N 7.81.



5-Ацетил-2-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)-4,4-диметил-4*H*-имидазол-3-оксил (36).

К раствору 1 мг имидазола 35 в 3 мл толуола добавили 3 мг оксида 5 мг диоксида свинца. Выдержали 30 минут. Для ЭПР разбавили аликвоту (1 мл) десятикратно. ЭПР-спектр (PhMe): Мультиплет $A_N=0.484$ мТл, $A_N=0.064$ мТл, $A_H=0.173$ мТл, $A_H=0.159$ мТл (см. гл.2.6.1.3, Рис. 33).

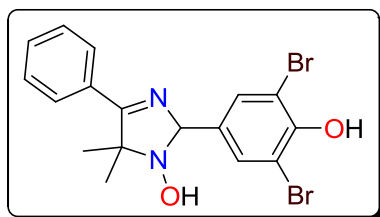
Синтез 4*H*-имидазолов с атомами галогенов в фенольном заместителе.



3,5-Дибром-4-гидроксибензальдегид (40а).

Синтез осуществляли по литературной методике²¹⁸. Раствор 3.664 г (30 ммоль) 4-гидроксибензальдегида **39** в 30 мл MeOH охладили в ледяной бане до 0°C, при перемешивании прикапали 3.4 мл (66 ммоль) Br₂ в течение 10 мин. Перемешивали смесь далее при комнатной температуре в течение 1 ч, растворитель отогнали, к остатку прилили

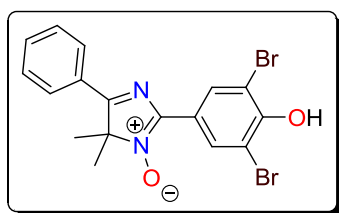
50 мл воды и выдержали при 0°C в течение 15 ч. Выпавший осадок отфильтровали и промыли 5×30 мл водой и 2×15 мл 30%-ным водным раствором MeOH. Сушили на воздухе до постоянного веса, получили 8.3 г (98%) бесцветных кристаллов **40a**. По спектральным характеристикам (ЯМР ^1H) продукт соответствует описанному в литературе.



2-(3,5-Дибром-4-гидроксифенил)-1-гидрокси-5,5-диметил-4-фенил-2,5-дигидро-1H-имидазол (42a).

К раствору 500 мг (2.32 ммоль) хлоргидрата 2-гидроксиламинокетона **41** в 5 мл MeOH добавили 1.072 г NH_4OAc и 681 мг (2.43 ммоль) дибромгидроксибензальдегида **40a** и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 3 ч. Выпавший осадок отфильтровали и промыли холодным MeOH. Фильтрат упарили, остаток многократно промыли водой, затем раствором MeOH/ CHCl_3 , 3:1, дополнительно изолировав целевой продукт.

Мелкие бесцветные кристаллы, суммарный выход 966 мг (89%), т. пл. 156°C. ИК-спектр (KBr), ν/cm^{-1} : 3250, 3064, 2980, 2931, 2540, 1605, 1574, 1477, 1414, 1371, 1321, 1240, 1182, 1086, 1047, 1003, 872, 835, 779, 741, 696, 646, 596, 513. Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, δ_{H} , м.д., J/Гц): 1.38 (3H, с, 5- CH_3), 1.40 (3H с, 5- CH_3), 5.43 (N- $\text{CH}-\text{Ar}$), 7.45-7.52 (3H, м, $\text{C}_{\text{Ph}}\text{H}$), 7.62 (2H, с, $\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$), 7.83-7.85 (2H, м, $\text{C}_{\text{Ph}}\text{H}$), 7.97 (1H, с, N-OH). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, δ_{C} , м.д., J/Гц): 25.2(5-(CH_3)₂), 70.8($\text{C}-5$), 87.6(N- $\text{CH}=\text{N}$), 111.6($\text{C}_{\text{Ar}}-\text{Br}$), 127.5(C_{Ph}), 128.6(C_{Ph}), 130.7(C_{Ph}), 131.5, 132.5, 135.3, 150.2, 176.5. Найдено %: C 46.57; H 3.45; Br 36.74; N 6.36. Вычислено для $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}_2$, %: C 46.39; H 3.66; Br 36.31; N 6.36.

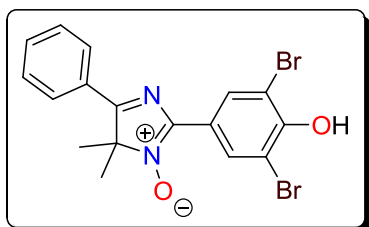


2-(3,5-Дибром-4-гидроксифенил)-4,4-диметил-5-фенил-4H-имидазол-3-оксид (43a).

К раствору 44 мг (0.1 ммоль) имидазолина **42a** в 3 мл MeOH добавили 87 мг (1 ммоль) оксида марганца(IV), перемешивали смесь в течение 8 ч, окислитель отфильтровали, фильтрат упарили,

остаток флеш-хроматографировали на колонке с силикагелем (элюент $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$, 3:1). Собирали зону, окрашенную в желтый цвет, растворитель упарили, остаток растерли в гексане, осадок отфильтровали.

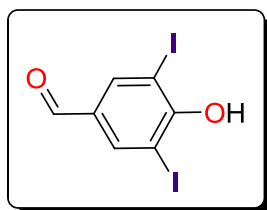
Желтый порошок, выход 32 мг (72%), т. пл. 158°C . ИК-спектр (KBr), ν/cm^{-1} : 3088, 3047, 2933, 2486, 1587, 1554, 1518, 1466, 1392, 1365, 1321, 1286, 1246, 1200, 1157, 1130, 775, 717, 688, 621. Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, δ_{H} , м.д., $J/\text{Гц}$): 1.66 (6H, с, 4-($\text{C}\underline{\text{H}}_3$) $_2$), 7.55-7.62 (3H, м, $\text{C}_{\text{Ph}}\underline{\text{H}}$), 8.16-8.19 (2H, м, $\text{C}_{\text{Ph}}\underline{\text{H}}$), 8.84 (2H, с, $\text{C}_{\text{Ar}}\underline{\text{H}}$). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, δ_{C} , м.д., $J/\text{Гц}$): 23.6, 81.4, 111.8, 121.3, 127.4, 129.2, 129.4, 130.5, 132.0, 142.0, 152.7, 175.5. Найдено %: С 46.92; Н 3.16; Br 37.2; N 6.57. Вычислено для $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}_2$, %: С 46.60; Н 3.22; Br 36.48; N 6.39.



2,6-Ди-бром-4-(4-фенил-5,5-диметил-1H-имидазол-2(5H)-илиден-1-оксил)циклогексадиенон-2,5 (44a)

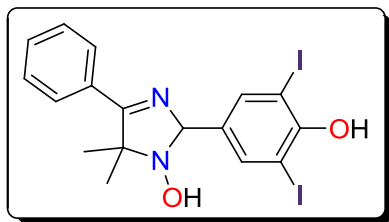
К 9 мг (0.02 ммоль) 4H-имидазола 43a в 3 мл CHCl_3 добавили 30 мг (0.125 ммоль) диоксида свинца.

Выдерживали в течение 2 ч. ЭПР-спектр(CHCl_3): уширенный триплет $g=2.00657$; $A_{\text{N}} = 0.4847\text{мТл}$, $A_{\text{N}} = 0.0526\text{мТл}$, $A_{\text{H}} = 0.08038\text{мТл}$, $A_{\text{H}} = 0.04085\text{мТл}$.



4-Гидрокси-3,5-диодбензальдегид (40b) синтезировали по литературной методике²¹⁹. К раствору 1.00 г (8.2 ммоль) бензальдегида **39** в 30 мл AcOH при перемешивании добавили 1.75 г (8.2 ммоль) NaIO_4 , 0.96 г NaCl (16.4 ммоль) и 3 мл воды.

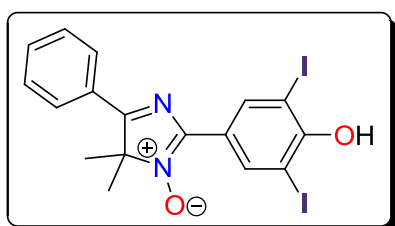
Через 10 мин в смесь присыпали 2.72 г (16.4 ммоль) KI и перемешивали при комн. темп. в течение 4 сут. К смеси прилили 75 мл 1M водного $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ и 75 мл EtOAc . После экстракции эфирный слой отделили, водный слой дополнительно экстрагировали 3×30 мл EtOAc . Объединенный органический слой сушили Na_2SO_4 , растворитель отогнали, остаток растерли с гексаном, осадок отфильтровали, сушили на воздухе до постоянной массы, получили 2.90 г (95%) кремового порошка **40b**. Спектральные характеристики (ЯМР ^1H) полученного альдегида соответствуют литературным данным.



1-Гидрокси-2-(4-гидрокси-3,5-диодфенил)-5,5-диметил-4-фенил-2,5-дигидро-1H-имидазол (42b).

К раствору 500 мг (2.32 ммоль) хлоргидрата 2-гидроксиламинокетона **xx** в 15 мл MeOH добавили 1.072 г NH_4OAc и 910 мг (2.43 ммоль) 3,5-диод-4-гидроксибензальдегида **40b** и перемешивали смесь при 25°C в течение 4 ч. Выпавший осадок отфильтровали, фильтрат (маточный раствор) упарили. Оба осадка объединили и многократно промыли водой, затем раствором MeOH/ CHCl_3 , 3:1, сушили до постоянного веса.

Порошок светло-лимонного цвета, суммарный выход 1.045 мг (82%), т. пл. 165°C. ИК-спектр (KBr), $\nu/\text{см}^{-1}$: 3250, 3061, 2929, 2528, 1600, 1572, 1462, 1408, 1317, 1252, 1236, 1180, 1082, 1047, 1001, 876, 831, 779, 702, 592. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, δ_{H} , м.д., J/Гц): 1.36 (3H, с, 5- CH_3), 1.40 (3H, с, 5- CH_3), 5.38 (1H, с, N- $\text{CH}-\text{Ar}$), 7.43-7.53 (3H, м, $\text{C}_{\text{Ph}}\text{H}$), 7.80 (с, 2H, $\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$), 7.81-7.85 (м, 2H, $\text{C}_{\text{Ph}}\text{H}$), 7.94 (с, 1H, N-OH). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, δ_{C} , м.д., J/Гц): 25.2, 70.3, 86.6, 87.2, 127.5, 128.6, 130.7, 132.5, 136.8, 138.5, 154.9, 176.4. Найдено, %: C 37.95; H 3.41; I 47.20; N 5.57. Вычислено для $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{I}_2\text{N}_2\text{O}_2$, %: C 38.23; H 3.02; I 47.52; N 5.24.



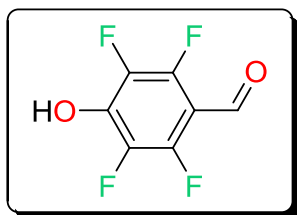
2-(4-Гидрокси-3,5-диодфенил)-4,4-диметил-5-фенил-4H-имидазол-3-оксид (43b).

К раствору 200 мг (0.364 ммоль) имидазолина **42b** в 10 мл MeOH присыпали 350 мг (4 ммоль) оксида марганца(IV) и перемешивали смесь 8 ч. Окислитель отфильтровали, фильтрат упарили, остаток флеш-хроматографировали на колонке с силикагелем (элюент $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$, 1:1). Собирали зону, окрашенную в желтый цвет, растворитель упарили, остаток растерли в гексане, осадок отфильтровали.

Желтый порошок, выход 162 мг (80%), т. пл. 183.2°C (EtOH). ИК-спектр (KBr), $\nu/\text{см}^{-1}$: 3078, 2933, 2524, 1578, 1547, 1514, 1493, 1456, 1398, 1367, 1319, 1273, 1238, 1192, 1155, 1126, 893, 773, 700, 615. Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, $\text{DMSO}-$

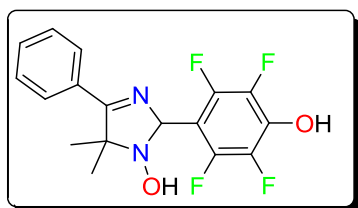
d_6 , δ_H , м.д., $J/\text{Гц}$): 1.66 (6H, с, 4-(CH₃)₂), 7.54-7.62 (м, 3H, C_{Ph}H), 8.16-8.18 (2H, м, C_{Ph}H), 9.07 (2H, с, C_{Ar}H). Спектр ЯМР ¹³C (150 МГц, ДМСО- d_6 , δ_C , м.д., $J/\text{Гц}$): 23.6, 81.2, 86.5, 123.0, 127.4, 129.2, 130.0, 132.0, 137.5, 141.6, 157.3, 175.4.

Найдено %: С 38.91; Н 3.12; I 46.23; N 4.97. Вычислено для C₁₇H₁₄I₂N₂O₂, %: С 38.37; Н 2.65; I 47.70; N 5.26.



4-Гидрокси-2,3,5,6-тетрафторбензальдегид (47).

К раствору 2.94 г (15 ммоль) пентафторбензальдегида **45** в 8 мл абс. этанола добавили 3.3 мл ортомуравьиного эфира и прикапали раствор 50 мкл конц. соляной кислоты в 1 мл этанола. Смесь кипятили с обратным холодильником в течение 40 мин, охладили и нейтрализовали с помощью 0.83 г K₂CO₃. Неорганический осадок отфильтровали, фильтрат упарили, маслообразный остаток растворили в 10 мл *трет*-бутилового спирта, добавили растертый в порошок КОН (3.4 г, 57 ммоль) и перемешивали смесь при 100°C в течение 2 ч. После охлаждения массу разбавили 30 мл воды, нейтрализовали до pH 6 с помощью 5% водной соляной кислоты. Смешали с 40 мл этилацетата, эфирный слой отделили, водный слой дополнительно экстрагировали 2×5 мл EtOAc. Органические вытяжки сушили над MgSO₄, растворитель отогнали, получили 1.49 г (51%) маслянистого остатка **47**, который медленно кристаллизуется при охлаждении до +2°C. По спектральным характеристикам полученное вещество соответствует описанному в литературе альдегиду **47**²²⁰.

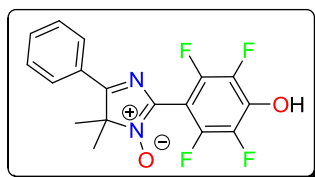


1-Гидрокси-5,5-диметил-4-фенил-2-(2,3,5,6-тетрафтор-4-гидроксифенил)-2,5-дигидро-1H-имидазол (48).

В раствор 431 мг (2 ммоль) хлоргидрата 2-гидроксиламинокетона **41** в 6 мл MeOH внесли 925 мг (12 ммоль) ацетата аммония и 415 мг (2.14 ммоль) тетрафторбензальдегида **47**, перемешивали смесь 2 ч. Выпавший осадок имидазолина **48** отфильтровали,

промыли на фильтре 2×2 мл MeOH и 2×2 мл воды, сушили на воздухе до постоянного веса.

Бесцветный порошок, выход 440 мг (68%), т. пл. 198.9-199°C (гексан/EtOAc, 1:1). ИК-спектр (KBr), $\nu/\text{см}^{-1}$: 3273, 3076, 2986, 2932, 2708, 2633, 1657, 1618, 1574, 1524, 1523, 1501, 1447, 1389, 1368, 1321, 1308, 1263, 1232, 1150, 1082, 1053, 1002, 982, 943, 924, 839, 775, 704, 590. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, ДМСО- d_6 , δ_{H} , м.д., $J/\text{Гц}$): 1.38 (3H, с, 4- CH_3), 1.40 (3H, с, 4- CH_3), 5.80 (1H, с, N- CH -Ar), 7.44-7.55 (3H, м, C_{Ph}), 7.81-7.83 (2H, м, C_{Ph}), 8.01 (1H, с, N-OH). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, ДМСО- d_6 , δ_{C} , м.д., $J/\text{Гц}$): 16.6 (4- CH_3), 24.9 (4- CH_3), 70.6 ($\text{C}-4$), 82.4 (N- CH -N), 107.7 (т, $^2J_{\text{CF}}=13$ Гц, $\text{C}-1$ Ar), 127.4 (C_{Ph}), 128.6 (C_{Ph}), 130.7 (C_{Ph}), 136.2 (м, C-4 Ar), 137.7 (дм, $^1J_{\text{CF}}=240$ Гц, $\text{C}-2$ Ar), 145 (дм, $^1J_{\text{CF}}=247$ Гц, $\text{C}-3$ Ar), 177.0 ($\text{C}-4$). Найдено, %: C 57.69; H 4.07; N 7.67; F 21.49. Вычислено для $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_2$, %: C 57.63; H 3.98; N 7.91; F 21.45.



4,4-Диметил-5-фенил-2-(2,3,5,6-тетрафтор-4-гидроксифенил)-4H-имидазол-3-оксид (49).

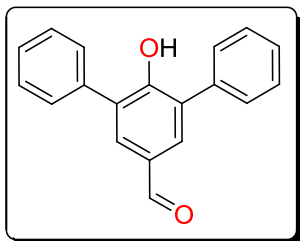
Способ А. К раствору 177 мг (0.5 ммоль) имидазолина **48** в 10 мл хлороформа присыпали 130 мг (15 ммоль) оксида марганца(IV) и перемешивали смесь в течение 4 ч. Реакционный раствор нанесли на колонку с силикагелем и флеш-хроматографировали, элюент хлороформ/метанол, 5:1, собирая зону лимонно-желтого цвета. Растворитель упарили, остаток растирали с гексаном и осадок отфильтровали, получили 163 мг (92%) имидазола **49**.

Способ Б. К раствору 177 мг (0.5 ммоль) имидазолина **48** в 4 мл MeOH прилили раствор 20 мг (0.1 ммоль) ацетата меди(II) в 0.5 мл водного аммиака и продували смесь воздухом в течение 8 ч до полной конверсии исходного субстрата (контроль ТСХ). Выпавший осадок отфильтровали, промыли холодным MeOH, сушили на воздухе. Получили 148 мг (83%) **49**.

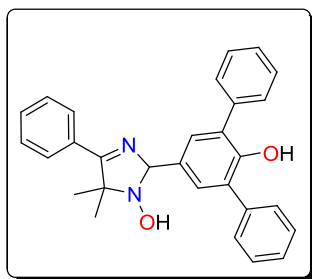
Кристаллы желтого цвета, т. пл. 222.5–222.6°C (CHCl_3). ИК-спектр (KBr), $\nu/\text{см}^{-1}$: 3420, 3057, 2995, 2926, 2855, 2627, 1651, 1560, 1501, 1458, 1383, 1333, 1275, 1192, 1123, 988, 903, 816, 779, 748, 631, 594, 442. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц,

ДМСО- d_6 , δ_H , м.д., $J/\text{Гц}$): 1.67 (6H, с, 4-(CH_3)₂), 7.52-7.63 (3H, м, Ph), 8.06-8.12 (2H, м, Ph). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, ДМСО- d_6 , δ_C , м.д., $J/\text{Гц}$): 23.9 (4-(CH_3)₂), 80.6 ($\underline{\text{C}}-4$), 96.6 (т, $^2J_{\text{CF}} = 18$ Гц, $\underline{\text{C}}-1$ Ar), 127.3 ($\underline{\text{C}}-2$), 129.4($\underline{\text{CH}}$ Ph), 129.9($\underline{\text{CH}}$ Ph), 132.2($\underline{\text{CH}}$ Ph), 138.1 (дм, $^1J_{\text{CF}} 247$ Гц, $\underline{\text{C}}-2$ Ar), 139.2 (м, $\underline{\text{C}}-4$ Ar), 144.5 (дм, $^1J_{\text{CF}} = 250$ Гц, $\underline{\text{C}}-3$ Ar), 175.4 ($\underline{\text{C}}-5$). Найдено, %: С 57.96; Н 3.17; N 7.90; F 21.22. Вычислено для $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_2$, %: С 57.96; Н 3.43; N 7.95; F 21.57.

Синтез ГФНР с арильными и гетарильными заместителями в фенольном ядре



4-Формил-2,6-дифенилфенол (52) был получен по литературной методике формилированием 2,6-дифенилфенола гексаметилентетрамином в присутствии трифторуксусной кислоты ²²¹

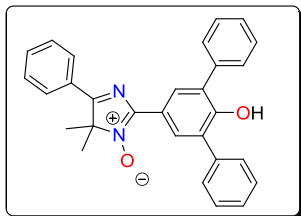


1-Гидрокси-2-(2'-гидрокси-1,1':3',1''-терфенил-5'-ил)-5,5-диметил-4-фенил-2,5-дигидроимидазол (53).

К раствору 151 мг (0.7 ммоль) хлоргидрата гидроксиламинокетона **41** в 5 мл MeOH при перемешивании присыпали 324 мг (4.2 ммоль) NH_4OAc и 202 мг (0.735 ммоль) 2'-гидрокси-[1,1':3',1''-терфенил]-5'-альдегида **52** (любезно предоставленного д.х.н. Крысиным А.П. (ЛМХ НИОХ СО РАН)). Реакционную смесь перемешивали 4 ч, выдержали 15 ч при 20°C, осадок отфильтровали, промыли 2×2 мл холодным MeOH и 2×2 мл водой, сушили до постоянного веса.

Бесцветный порошок, выход 250 мг (82%), т. пл. 208.5-209.9°C (EtOH). Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, ДМСО- d_6 , δ_H , м.д., $J/\text{Гц}$): 1.36 (6H, с, 5-(CH_3)₂), 5.46 (1H, с, 2- $\underline{\text{H}}$), 7.28 (2H, с, $\text{C}_{\text{Ar}}\underline{\text{H}}$), 7.29-7.33 (2H, м, $\text{C}_{\text{Ph}}\underline{\text{H}}$), 7.39-7.48 (7H, м, $\text{C}_{\text{Ph}}\underline{\text{H}}$), 7.50-7.54 (4H, м, $\text{C}_{\text{Ph}}\underline{\text{H}}$), 7.79-7.83 (2H, м, $\text{C}_{\text{Ph}}\underline{\text{H}}$), 7.89 (1H, с, N-O $\underline{\text{H}}$), 8.29 (1H, уш с, $\text{C}_{\text{Ar}}\text{-O}\underline{\text{H}}$). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, ДМСО- d_6 , δ_C , м.д., $J/\text{Гц}$): 16.8 (5- $\underline{\text{CH}}_3$), 25.6 (5- $\underline{\text{CH}}_3$), 70.8 ($\underline{\text{C}}-5$), 89.0 ($\underline{\text{C}}-2$), 127.1 ($\underline{\text{C}}_{\text{Ph}}\text{H}$), 127.7 ($\underline{\text{C}}_{\text{Ph}}\text{H}$), 128.5 ($\underline{\text{C}}_{\text{Ph}}\text{H}$), 128.8 ($\underline{\text{C}}_{\text{Ph}}\text{H}$),

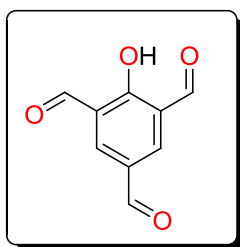
129.7 (2 $\underline{C}_{Ar}H$), 130.8 (2 $\underline{C}_i(Ar)-C_i(Ph)$), 130.9 ($\underline{C}_{Ph}H$), 133.0 ($\underline{C}_i(Ph)-C=N$), 133.2 ($\underline{C}_i(Ar)-C-2$), 139.2 (2 $\underline{C}_i(Ph)-C_i(Ar)$), 150.3 ($\underline{C}_{Ar}-OH$), 176.2 ($\underline{C}-4$). Найдено, %: C 80.19; H 5.84; N 6.40. Вычислено для $C_{29}H_{26}N_2O_2$, %: C 80.16; H 6.03; N 6.45.



2-(2'-гидрокси-1,1':3',1''-терфенил-5-ил)-4,4-диметил-5-фенил-4H-имидазол-3-оксид (54).

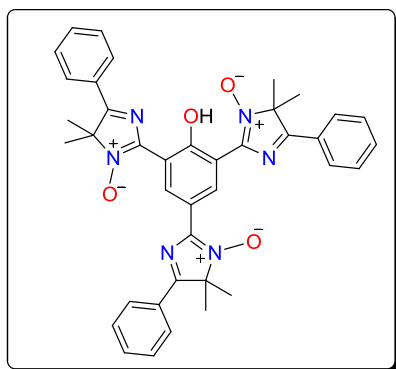
К раствору 116.5 мг (0.27 ммоль) имидазолина **53** в 10 мл $CHCl_3$ и 0.5 мл MeOH присыпали 140 мг MnO_2 и выдержали смесь в течение 6 ч при периодическом встряхивании, завершение реакции определяли по исчезновению субстрата (контроль ТСХ). Окислитель удалили фильтрованием, растворитель упарили, остаток перекристаллизовали из спирта.

Желтые мелкие кристаллы, выход 95 мг (81%), т.пл. 239.9-242.1°C (EtOH). ИК-спектр (KBr), ν/cm^{-1} : 3522, 3060, 1599, 1535, 1495, 1460, 1417, 1377, 1190. УФ-спектр (EtOH), λ_{max} , нм ($lg \epsilon$), 245 (4.47), 302 (4.47), 381 (3.69); Спектр ЯМР 1H (300 МГц, $CDCl_3$, δ_H , м.д., $J/Гц$): 1.76 (6H, с, 4- \underline{CH}_3), 5.79 (1H, с, $C_{Ar}-O\underline{H}$), 7.36-7.44 (2H, м, $C_{Ph}\underline{H}$), 7.45-7.53 (7H, м, $C_{Ph}\underline{H}$), 7.59-7.66 (4H, м, $C_{Ph}\underline{H}$), 8.05-8.10 (2H, м, $C_{Ph}\underline{H}$), 8.79 (2H, с, $C_{Ar}\underline{H}$). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, $CDCl_3$, δ_C , м.д., $J/Гц$): 24.2 (4- \underline{CH}_3), 80.8 ($\underline{C}-4$), 120.4 ($\underline{C}_i(Ar)-C=N \rightarrow O$), 127.2 ($\underline{C}_{Ph}H$), 127.8 ($\underline{C}_{Ph}H$), 128.7 ($\underline{C}_{Ph}H$), 128.8 (2 $\underline{C}_i(Ph)-C_i(Ar)$), 128.9 (2 $\underline{C}_{Ph}H$), 129.3 (2 $\underline{C}_{Ph}H$), 129.8 (2 $\underline{C}_{Ar}H$), 130.6 ($\underline{C}_i(Ph)-C=N$), 131.7 ($\underline{C}_{Ph}H$), 136.9 (2 $\underline{C}_i(Ar)-C_i(Ph)$), 145.6 ($\underline{C}-2$), 151.2 ($\underline{C}_{Ar}-OH$), 176.0 ($\underline{C}-5$). Найдено, %: C 80.23; H 5.36; N 6.53. Вычислено для $C_{29}H_{24}N_2O_2$, %: C 80.53; H 5.59; N 6.48.



2-гидрокси-1,3,5-триформилбензол (56) был получен по литературной методике²²². К раствору 6.9 г (65 ммоль) фенола в 70 мл трифторуксусной кислоты при перемешивании порциями добавили 20.1 г (143 ммоль) уротропина (*слабая экзотермическая реакция!*). Нагрели смесь до 125°C и перемешивали с обратным холодильником в течение 24 ч, поддерживая температуру в бане 125°C. Добавили из делительной воронки 100 мл 3M водного раствора HCl и перемешивали при

100°C в течение 3 ч. Смесь охладили до комнатной температуры, выпавший осадок отфильтровали, промыли 3×30 мл воды, сушили на воздухе до постоянной массы, получили 5.262 г мелкокристаллического осадка кремового цвета. Спектр ЯМР ^1H полученного вещества соответствует спектру, описанному в литературе.

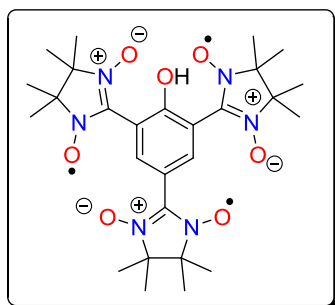


2,2',2''-(2-гидроксибензол-1,3,5-триил)трис(4,4-диметил-5-фенил-4H-имидазол-3-оксид)(58).

К раствору 0.534 г (3 ммоль) триформилфенола **56** в 20 мл метанола добавили при перемешивании 2.776 г (36 ммоль) ацетата аммония и 2.265 г (10.5 ммоль) хлоргидрата 2-гидроксиламинокетона **41**, смесь перемешивали при 20°C в течение 35 ч. Растворитель отогнали, остаток растирали с водой, осадок трис(имидазолин)фенола **57** отфильтровали, промыли 6×10 мл воды и 2×10 мл гексана. Без дальнейшей очистки, интермедиат **57** растворили в 20 мл хлороформа и прилили водный раствор 1.283 г (6 ммоль) NaIO_4 . Перемешивали реакционную смесь в течение 25 ч при 20°C, органический слой отделили, водный экстрагировали 2×5 мл хлороформа. Объединенный экстракт сушили сульфатом магния, растворитель отогнали, остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюент $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$, 50:1, собирали желто-оранжевую фракцию **58** с R_f 0.25, растворитель упарили, остаток растерли с гексаном.

Желто-кирпичный порошок, выход 1.144 г (58%), т. пл. 253.8°C (разл.). Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3 , δ_{H} , м.д., $J/\text{Гц}$): 1.80 (6H, с, 4-($\text{C}\underline{\text{H}}_3$)₂), 1.83 (12H, с, 4'-($\text{C}\underline{\text{H}}_3$)₂ и 4''-($\text{C}\underline{\text{H}}_3$)₂), 7.47-7.54 (10H, м, Ph' $\underline{\text{H}}$), 8.11-8.14 (5H, м, Ph'' $\underline{\text{H}}$), 9.69 (2H, с, Ph $\underline{\text{H}}$), 13.75 (1H, с, $\text{C}_{\text{Ar}}\text{-O}\underline{\text{H}}$). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, CDCl_3 , δ_{C} , м.д., $J/\text{Гц}$): 24.2 ($\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$), 80.5 ($\underline{\text{C}}\text{-4'}$), 81.0 (C-4''), 117.5 ($\underline{\text{C}}_i(\text{Ar})\text{-C-2'}$), 118.8 ($\underline{\text{C}}_i(\text{Ar})\text{-C-2''}$), 127.4 ($\underline{\text{C}}_{\text{PhH}}\text{-2''}$), 127.6 ($\underline{\text{C}}_{\text{PhH}}\text{-2'}$), 128.5 ($\underline{\text{C}}_{\text{PhH}}\text{-3''}$), 129.0 ($\underline{\text{C}}_{\text{PhH}}\text{-3'}$), 130.3, 125.5, 127.0, 127.5, 127.7, 128.1, 129.0 ($\underline{\text{C}}_{\text{PhH}}\text{+}\underline{\text{C}}_{\text{ArH}}$), 129.5 ($\underline{\text{C}}_i(\text{Ar})\text{-C-5}$), 135.7 ($\underline{\text{C}}\text{-t-Bu}$), 139.8 ($\underline{\text{C}}_i(\text{Ph})\text{-C}_i(\text{Ar})$), 144.1 ($\text{C}_i(\text{Ph})\text{-}\underline{\text{C}}_i(\text{Ar})$), 146.6 ($\underline{\text{C}}\text{-2}$), 156.1 ($\underline{\text{C}}_{\text{Ar}}\text{-OH}$), 175.5

(C-5). Найдено, %: C 67.98; H 5.36; N 11.99. Вычислено для $C_{31}H_{35}N_2O_2 \times 2H_2O$, %: C 68.01; H 5.85; N 12.20.



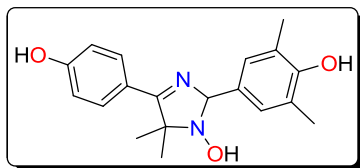
2,2',2''-(2-Гидроксибензол-1,3,5-триил)трис(4,4,5,5-тетраметил-4,5-дигидро-1H-имидазол-3-оксид-1-оксил) (62).

К суспензии 1.626 г (6.6 ммоль) сульфата 2,3-бис(гидроксиамино)-2,3-диметилбутана **60** в 30 мл MeOH добавили 0.356 г (2 ммоль) триформилфенола **56** и 0.883 г (6.4 ммоль) K_2CO_3 , перемешивали смесь вблизи точки кипения растворителя под аргоном в течение 7 ч. Осадок K_2SO_4 отфильтровали, метанол упарили, остаток растерли с 10 мл гексана, осадок отфильтровали и промыли на фильтре 2×3 мл Et_2O , получили 1,093 г трис(имидазолина) **61** технической чистоты, который далее подвергали окислению.

К раствору 199 мг (0.35 ммоль) интермедиата **61** в 8 мл CH_3CN присыпали 1.340 г (5 ммоль) оксида свинца (IV) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 5 ч. Окислитель отфильтровали, отогнали растворитель в вакууме водоструйного насоса при температуре бани 25°C. Методом препаративной хроматографии остатка на пластинках Silufol (элюент $CHCl_3:MeOH=50:1$) изолировали зону с глубокой синей окраской, после обработки которой растворителем с последующим упариванием, получили трис-нитронилнитроксильный радикал **62**.

Темно-сине-фиолетовые мелкие кристаллы, выход 21 мг (11%), т. пл. 238.3 (MeCN). ИК-спектр (KBr), ν/cm^{-1} : 3095, 2989, 2935, 1605, 1549, 1452, 1408, 1369, 1352, 1217, 1167, 1138, 870, 754, 542, 449. ЭПР-спектр(PhMe): мультиплет(13 линий) 6 эквивалентных атомов азота $AN=0.247$ мТл. Найдено, %: C 57.73; H 7.19; N 15.36. Вычислено для $C_{27}H_{39}N_6O_7$, %: C, 57.95; H 7.02, N 15.02.

Синтез предшественников ГФНР (для исследований на антиоксидантную активность).

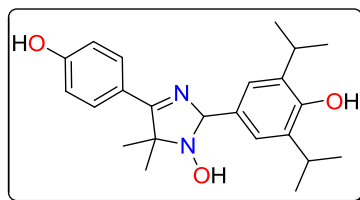


1-Гидрокси-2-(4-Гидрокси-3,5-диметилфенил)-4-(4-гидроксифенил)-5,5-диметил-2,5-дигидро-1H-имидазол (66p).

К смеси 390 мг (2 ммоль) ГАК в 3 мл EtOH (абс.) добавили 925 (12 ммоль) ацетата аммония и 309 мг (2.06 ммоль) 3,5-диметил-4-гидроксibenзальдегида, перемешивали в течение 5 мин, смесь выдерживали в течение 1 сут при комнатной температуре, затем еще 1 сут при 2°C. Выпавший осадок отфильтровали, промыли 2×4 мл холодным EtOH и 6 мл H₂O, сушили до постоянного веса.

Бесцветные кристаллы, выход 445 (68%) т.пл. 231.3-231.5°C (EtOH). ИК-спектр (KBr), $\nu/\text{см}^{-1}$: 3261, 2984, 2935, 2627, 2569, 1610, 1601, 1576, 1518, 1286, 1213, 1155. Спектр ЯМР ¹H (400МГц, ДМСО-*d*-6, δ , м.д., J/Гц): 1.33 (3H, с, 5-С_Н₃), 1.39 (3H, с, 5-С_Н₃), 2.18 (6H, с, C_{Ar}-3,5-С_Н₃), 5.23 (1H, с, N-С_Н-Ar), 6.83 (2H, д, AA'BB', J=8.5 Гц, _Н_A-3',5', 4-Ar), 6.98 (2H, с, C_{Ar}_Н-2,6, 2-Ar), 7.68 (1H, с, N-О_Н), 7.72 (2H, д, AA'BB', J = 8.5 Гц, _Н_B-2'6', 4-Ar), 8.15 (1H, уш.с, 2-Ar-О_Н), 9.99 (1H, уш.с, 4-Ar-О_Н). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц; ДМСО-*d*-6): 16.6 (5-С_Н₃), 16.8 (C_{Ar}-С_Н₃), 25.7 (5-С_Н₃), 70.1 (С-5), 88.9 (С-2), 115.3 (С-3',5',4-Ar), 123.5 (CH₃-С_{Ar}), 128.0, 129.3 (С-2',6',2-Ar+4-Ar), 131.8 (C-1, 2-Ar), 152.7 (С-ОН, 2-Ar), 159.6 (С-ОН, 4-Ar), 174.7 (C-4). Найдено, %: С 69.70; Н 6.54; N 8.50. Вычислено для C₁₉H₂₂N₂O₃, %: С 69.92; Н 6.79; N 8.58.

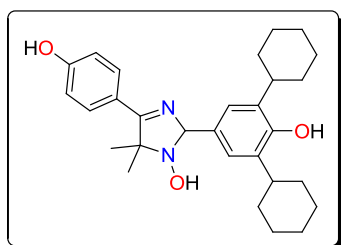
Имидазолины **66q-s** были синтезированы по аналогичной методике.



1-Гидрокси-2-(4-Гидрокси-3,5-диизопропилфенил)-4-(4-гидроксифенил)-5,5-диметил-2,5-дигидро-1H-имидазолин-1 (66q).

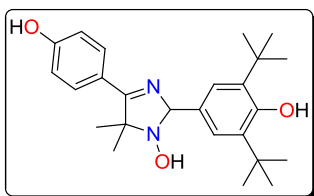
Бледно-желтый порошок, 536 мг (70%), т.пл. 218.7°C (разл., CHCl₃). ИК-спектр (KBr), $\nu/\text{см}^{-1}$: 3577, 3431, 3286, 3078, 2964, 2931, 2870, 1608, 1560, 1518, 1464, 1298, 1161. Спектр ЯМР ¹H (400МГц, ДМСО-*d*-6, δ , м.д.,

$J/\text{Гц}$): 1.15 (12H, д, $J=5.6$ Гц, $2\text{CH}_3\text{-CH-CH}_3$), 1.33 (3H, с, 5-CH_3), 1.38 (3H, с, 5-CH_3), 3.30 (2H, септет, $J = 5.6$, $2\text{CH}_3\text{-CH-CH}_3$), 5.28 (1H, с, N-CH-Ar), 6.83 (2H, д, AA'BB' , $J = 7.1$ Гц, $\text{H}_A\text{-3',5', 4-Ar}$), 7.05 (2H, с, H-2,6, 2-Ar), 7.70 (2H, д, AA'BB' , $J = 7.1$ Гц, $\text{H}_B\text{-2',6', 4-CAr}$), 7.72 (1H, с, N-OH), 7.95 (1H, уш.с, 2-Ar-OH), 9.97 (1H, уш.с, 4-Ar-OH). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц; $\text{DMCO-}d_6$): 16.6 (5-CH_3), 23.2 ($\text{CH}_3\text{-CH-CH}_3$), 25.7 (5-CH_3), 26.4 ($\text{CH}_3\text{-CH-CH}_3$), 70.3 (C-5), 89.4 (C-2), 115.4 (C-3',5', 4-Ar), 122.8 (C-2',6', 2-Ar), 123.9 (C-1', 4-Ar), 129.3 (C-2',6', 4-Ar), 132.3 (C-1, 2-Ar), 134.6 (C-3,5, 2-Ar), 150.3 (C-OH, 2-Ar), 159.6 (C-OH, 4-Ar), 174.8 (C-4). Найдено, %: C 70.64; H 7.76; N 7.13. Вычислено для $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_3 \times \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$, %: C 70.56; H 7.98; N 7.16.



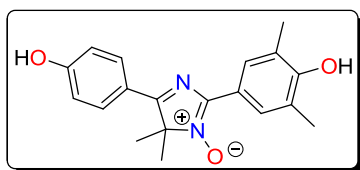
1-Гидрокси-2-(3,5-дициклогексил-4-гидроксифенил)-4-(4-гидроксифенил)-5,5-диметил-2,5-дигидро-1H-имидазол (66r).

Бесцветный порошок, выход 675 мг (73%), т.пл. 214.5-215.0°C (EtOH). ИК-спектр (KBr), $\nu/\text{см}^{-1}$: 3279, 2924, 2850, 1603, 1448, 1284, 1234. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, $\text{DMCO-}d_6$, δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 1.10-1.48 (10H, м, $(\text{CH}_2)_5$), 1.33 (3H, с, 5-CH_3), 1.39 (3H, с, 5-CH_3), 1.63-1.86 (10H, м, $(\text{CH}_2)_5$), 2.80-3.05 (2H, м, $\text{Ar-CH-(CH}_2)_5$), 5.26 (1H, с, 2-H), 6.84 (2H, д, AA'BB' , $J = 8.3$ Гц, $\text{H}_A\text{-3',5', 4-Ar}$), 7.01 (2H, с, H-2,6, 2-Ar), 7.71 (1H, с, N-OH), 7.72 (2H, д, AA'BB' , $J = 8.3$ Гц, $\text{H}_B\text{-2',6', 4-Ar}$), 7.90 (1H, уш.с, 2-Ar-OH), 9.97 (1H, уш.с, 4-Ar-OH). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц; $\text{DMCO-}d_6$): 16.6 (5-CH_3), 25.7 (5-CH_3), 26.0, 26.7, 33.2, 33.3 ($(\text{CH}_2)_4$ в C_6H_{11}), 36.6 (CH в C_6H_{11}), 70.3 (C-5), 89.4 (C-2), 115.4 (C-3',5', 4-Ar), 123.3 (C-2',6', 2-Ar), 123.9 (C-1', 4-Ar), 129.3 (C-2',6', 4-Ar), 132.2 (C-1', 2-Ar), 133.8 (C-3',5', 2-Ar), 150.2 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{-OH, 2-Ar}$), 159.6 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{-OH, 4-Ar}$), 174.7 (C-4). Найдено, %: C 75.13; H 8.13; N 5.89. Вычислено для $\text{C}_{29}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_3$, %: C 75.29; H 8.28; N 6.06.



1-Гидрокси-2-(3,5-ди-*tert*-бутил-4-гидроксифенил)-4-(4-гидроксифенил)-5,5-диметил-2,5-дигидро-1H-имидазол (66s).

Бесцветные кристаллы, выход 623 мг (76%), т.пл. 237.9°C (разл., MeOH). ИК-спектр (KBr), $\nu/\text{см}^{-1}$: 3611, 2957, 1609, 1590, 1536, 1513, 1462, 1422, 1362, 1194. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, $\text{DMCO}-d_6$, δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 1.35 (3H, с, 5- CH_3), 1.39 (3H, с, 5- CH_3), 1.40 (18H, с, $2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 3.18 (3H, с, CH_3OH), 4.07 (1H, уш.с, CH_3OH), 5.28 (1H, с, N- CH -Ar), 6.79 (1H, с, 2-Ar-OH), 6.83 (2H, д, AA'BB', $J = 8.6$ Гц, H_A -3,5, 4-Ar), 7.19 (2H, с, H -2,6, 2-Ar), 7.68 (1H, с, N-OH), 7.71 (2H, д, AA'BB', $J = 8.6$ Гц, H_A -2,6, 4-Ar), 9.89 (1H, уш.с, 4-Ar-OH). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц; $\text{DMCO}-d_6$): 16.8 (5- CH_3), 30.7 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 34.7 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 48.9 (CH_3OH), 70.5 ($\text{C}-5$), 89.8 ($\text{C}-2$), 115.5 ($\text{C}-3',5$, 4-Ar(OH)), 124.4 ($\text{C}-2',6'$, 2-Ar(OH)), 129.4 ($\text{C}-2',6'$, 4-Ar(OH)), 132.4 ($\text{C}-1'$, 2-Ar(OH)), 138.6 ($\text{C}-3',5'$, 2-Ar(OH)), 153.6 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{-OH}$, 2-Ar(OH)), 159.8 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{-OH}$, 4-Ar(OH)), 175.0 ($\text{C}-4$). Найдено, %: C 70.83; H 8.49; N 6.54. Вычислено для $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_3 \times \text{CH}_3\text{OH}$, %: C 70.56; H 8.65; N 6.33.



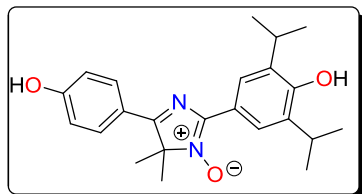
2-(4-Гидрокси-3,5-диметилфенил)-4,4-диметил-5-фенил-4H-имидазол-3-оксид (67p) (общая методика).

К суспензии 287 мг (0.7 ммоль) имидазолина **66p** в 8 мл MeOH добавили раствор ацетата меди(II) в 0.5 мл водного аммиака, раствор продували воздухом с помощью капилляра в течение 8 ч. Растворитель отдули воздухом, остаток хроматографировали на колонке (элюент $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}=20:1$), собирали ярко-желтую зону, растворитель отогнали при пониженном давлении, остаток обработали гексаном, осадок отфильтровали.

Темно-желтый порошок, выход 237 мг (83%), т.пл. 270.4°C (разл., гексан). ИК-спектр (KBr), $\nu/\text{см}^{-1}$: 3072, 2980, 2920, 2796, 2675, 2586, 2469, 1605, 1556, 1500, 1327, 1146. $\lambda_{\text{max}}(\text{EtOH})$, (lg ϵ), нм 248 (3.99), 308 (4.40), 330 (4.33), 384 (3.91). Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, $\text{CDCl}_3+\text{DMCO}-d_6$, δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 1.62 (6H, с, 2CH_3), 2.24 (6H, с, 3,5- CH_3 , 2-Ar), 3.38 (2H, уш.с, 2(5)-Ar-OH), 6.88 (2H, AA'BB', $J = 8.6$, $\text{H}_A:\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}-3',5'$, 5-Ar), 7.94 (2H, AA'BB', $J = 8.6$, $\text{H}_B:\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}-2',6'$, 5-Ar), 8.33 (2H, с, $\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}-2,6$ 2-Ar). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц; $\text{CDCl}_3+\text{DMCO}-d_6$): 16.5 (Ar- CH_3), 23.8 (4,4- CH_3), 79.4 ($\text{C}-4$), 115.7 ($\text{C}-3',5'$, 5-Ar), 118.5 ($\text{C}-1$ 2-Ar), 121.5 ($\text{C}-1'$, 5-Ar), 123.7 ($\text{CH}_3\text{-C}_{\text{Ar}}$, 2-Ar), 127.9, 129.0 ($\text{C}-2',6'$ 2-Ar + 4-Ar), 144.8 (C-2), 155.4 ($\text{C}-\text{OH}$,

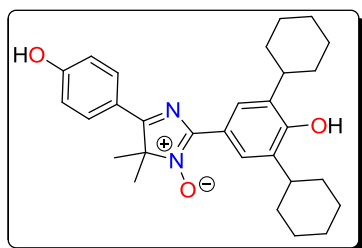
2-Ar), 160.8 (C-OH 4-Ar), 175.4 (C-5). Найдено, %: С 70.52; Н 6.35; N 8.49. Вычислено для C₁₉H₂₀N₂O₃, %: С 70.35; Н 6.21; N 8.64.

4H-Имидазол-3-оксиды **67q-s** были синтезированы аналогичным образом.



2-(4-Гидрокси-3,5-диизопропилфенил)-5-(4-гидроксифенил)-4,4-диметил-4H-имидазол-3-оксид (67q).

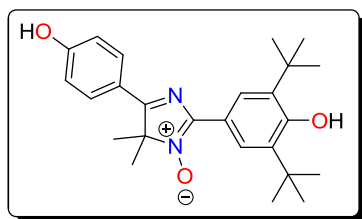
Желто-зеленый порошок, 343 мг (90%), т.пл. 299.7-299.7°C (CHCl₃). ИК-спектр (KBr), $\nu/\text{см}^{-1}$: 3495, 3063, 2962, 2871, 2820, 2767, 2690, 2631, 2515, 1605, 1591, 1552, 1512, 1468, 1433, 1284, 1188, 1144. λ_{max} (EtOH), (lgε), нм 249 (3.70), 308 (4.09), 331 (4.04), 386 (3.60). Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, ДМСО-*d*-6, δ, м.д., J/Гц): 1.22 (12H, д, J = 6.9, CH₃-CH-CH₃), 1.62 (6H, с, 4-CH₃), 3.41 (2H, септет, J = 6.9, CH₃-CH-CH₃), 6.95 (2H, уш.с, C_{Ar}H-3',5' 5-Ar-OH), 8.04 (2H, уш.с, C_{Ar}H-2',6' 5-Ar), 8.48 (2H, с, C_{Ar}H-2,6 2-Ar), 8.77 (1H, уш.с, 2-Ar), 10.34 (1H, уш.с, 5-Ar-OH). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, CDCl₃+ДМСО-*d*-6): 22.9 (CH₃-CH-CH₃), 23.9 (4,4-CH₃), 26.3 (CH₃-CH-CH₃), 79.8 (C-4), 116.0 (C-3',5' 5-Ar), 119.5 (C-1 2-Ar), 121.7 (C-1' 5-Ar), 122.9 (C-2,6 2-Ar), 129.5 (C-2',6' 5-Ar), 134.9 (C-3,5 2-Ar), 144.6 (C-2), 153.0 (C-OH 2-Ar), 160.9 (C-OH 5-Ar), 175.2 (C-5). Найдено, %: С 67.82; Н 6.86; N 6.91. Вычислено для C₂₃H₂₈N₂O₃, %: С 68.06; Н 6.94; N 6.83.



2-(3,5-Дициклогексил-4-гидроксифенил)-5-(4-гидроксифенил)-4,4-диметил-4H-имидазол-3-оксид (67r).

Желто-зеленые мелкие кристаллы, выход 419 мг (85%), т.пл. 278.8-279.2°C (MeOH). ИК-спектр (KBr), $\nu/\text{см}^{-1}$: 3593, 3070, 2928, 2852, 1606, 1587, 1510, 1444, 1433, 1294, 1190, 1146. λ_{max} (EtOH), (lgε), нм 250 (3.95), 257 (3.93), 309 (4.38), 332 (4.33), 384 (3.88). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃+ДМСО-*d*-6, δ, м.д., J/Гц): 1.13-1.51 (10H, м, (CH₂)₅ в C₆H₁₁), 1.53-1.95 (10H, м, (CH₂)₅ в C₆H₁₁), 1.62 (6H, с, 4-(CH₃)₂), 2.86-3.04 (2H, м, Ar-CH-(CH₂)₅), 3.19 (3H, с, CH₃OH), 6.91 (2H, д, AA'BB', J = 5.6, H-3',5' 5-Ar), 7.97 (2H, д, AA'BB', J = 5.6, H-2',6' 5-Ar),

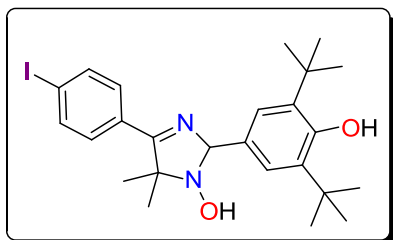
8.41 (2H, с, H-2,6 2-Ar), 8.50 (1H, уш.с, 2-Ar-OH), 10.16 (1H, уш.с, 5-Ar-OH). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц; $\text{CDCl}_3 + \text{DMCO-}d_6$): 24.2 (4,4-CH₃), 26.2; 26.8; 33.3 (CH₂ в C₆H₁₁), 36.7 (CH в C₆H₁₁), 49.1 (CH₃OH), 79.8 (C-4), 116.2 (C-3',5' 5-Ar), 119.5 (C-1 2-Ar), 121.9 (C-1' 5-Ar), 124.0 (C-2,6 2-Ar), 129.5 (C-2',6' 5-Ar), 134.2 (C-3,5 2-Ar), 145.5 (C-2), 153.4 (C-OH 2-Ar), 161.2 (C-OH 5-Ar), 175.7 (C-5). Найдено, %: C 73.00; H 8.09; N 5.56. Вычислено для C₂₉H₃₆N₂O₃×CH₃OH, %: C 73.14; H 8.18; N 5.69.



2-(3,5-Ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)-5-(4-гидроксифенил)-4,4-диметил-4H-имидазол-3-оксид (67s).

Желто-оранжевый порошок, 335 мг (82%), т.пл. 285.0-290.1°C (разл., MeOH). Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, ДМСО-*d*-6, δ , м.д., J/Гц): 1.44 (18H, с, 2(C(CH₃)₃)), 1.61 (6H, с, 4-(CH₃)₂), 6.94 (2H, AA'BB', J = 4.6, H-3,5 5-Ar), 7.49 (1H, уш.с, 2-ArOH), 8.01 (2H, AA'BB', J = 4.6, H-2,6 5-Ar), 8.63 (2H, с, H-2,6 2-Ar), 10.30 (1H, уш.с, 5-ArOH). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц; $\text{CDCl}_3 + \text{DMCO-}d_6$): 24.1 (4-CH₃), 30.4 (C(CH₃)₃), 34.9 (C(CH₃)₃), 80.1 (C-4), 116.3 (C-3',5' 5-Ar), 119.5 (C-1 2-Ar), 121.9 (C-1' 5-Ar), 124.6 (C-2,6 2-Ar), 129.6 (C-2',6' 5-Ar), 138.7 (C-3,5 2-Ar), 144.8 (C-2), 156.1 (C-OH 2-Ar), 161.1 (C-OH 5-ArOH), 175.2 (C-5). Найдено, %: C 73.73; H 7.95; N 6.64. Вычислено для C₂₅H₃₂N₂O₃, %: C 73.50; H 7.90; N 6.86.

Кросс-сочетание по реакции Сузуки-Мияура.

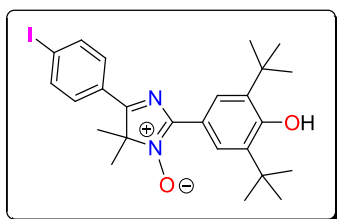


2-(3,5-Ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)-4-(4-иодфенил)-1-гидрокси-5,5-диметил-2,5-дигидро-1H-имидазол (73).

К раствору 3.86 г (10 ммоль) гидробромида 2-(гидроксиамино)-1-(4-иодфенил)-2-метилпропан-1-она **72** и 7.7 г (100 ммоль) NH₄OAc в 40 мл MeOH добавили 2.555 г (10.5 ммоль) фенолальдегида **9**, перемешивали смесь в течение 7 ч при комнатной температуре. Колбу с

выпавшим осадком охлаждали при + 4 °С в течение 12 ч, отфильтровали, промыли несколько раз водой, сушили до постоянного веса.

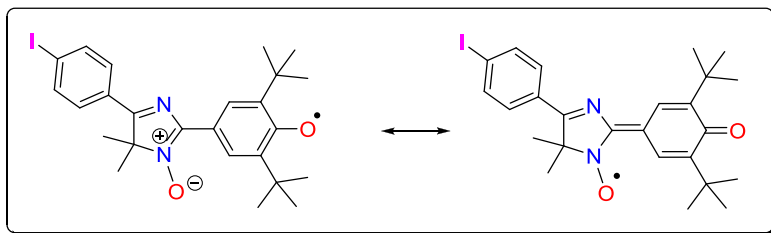
Бесцветные кристаллы, выход 3.80 г (73%), т. пл. 192-194°С (MeOH). ИК-спектр (KBr), $\nu/\text{см}^{-1}$: 3620, 2957, 1582, 1530, 1421. УФ-спектр (EtOH), λ_{max} , нм ($\lg \epsilon$): 309 (4.19), 398 (3.43). Спектр ЯМР ^1H (300МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 1.50 (18H, с, $2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.71 (6H, с, 5-(CH_3)₂), 5.64 (1H, с, $\text{C}_{\text{Ar}}\text{-OH}$), 7.77 (2H, д, AA'BB'AB, $J = 8.5$ Гц, $\text{C}_{\text{Ar-I}}\text{H}_A$), 7.84 (2H, д, AA'BB', $J = 8.5$ Гц, $\text{C}_{\text{Ar-I}}\text{H}_B$), 8.71 (2H, с, $\text{C}_{\text{Ar-OH}}\text{H}$). Спектр ЯМР ^{13}C (75МГц, CDCl_3 , δ_{C} , м.д., $J/\text{Гц}$): 24.1 (5-(CH_3)₂), 30.1 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 34.4 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 80.4 (C-4), 98.5 ($\text{C}_{\text{Ar-I}}$), 118.9 ($\text{C}_I\text{-C-2}$), 125.4 (2,6- $\text{C}_{\text{Ar-OH}}\text{H}$), 128.4 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$), 130.0 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{-C=N}$), 135.8 (C-t-Bu), 138.2 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$), 146.5 (C-2), 156.1 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{-OH}$), 174.7 (C-5). Найдено, %: С 57.97; Н 6.49; I 24.30; N 5.24. Вычислено для $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{IN}_2\text{O}_2$, %: С 57.69; Н 6.39; I 24.38; N 5.38.



2-(3,5-Ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)-5-(4-йодфенил)-4,4-диметил-4Н-имидазол-3-оксид(74).

К суспензии 3.8 г (7.3 ммоль) имидазолина 73 в 100 мл CHCl_3 добавили 1.27 г (14.6 ммоль) диоксида марганца. Перемешивали в течение 6 ч. Отфильтровали окислитель. Фильтрат упарили, а остаток обработали 5 мл гексана. Осадок отфильтровали, промыли 2×5 мл гексана и сушили на воздухе до постоянной массы.

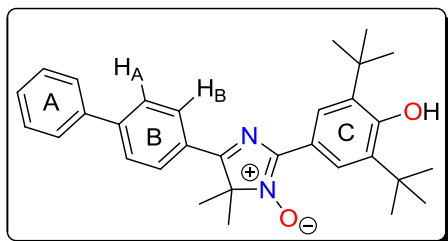
Темно-желтые игольчатые кристаллы, выход 3.59г (95%), т.пл. 244.4 °С (разл., EtOH). ИК-спектр (KBr), $\nu/\text{см}^{-1}$: 3620, 2957, 1582, 1530, 1421. УФ-спектр (EtOH), λ_{max} , нм ($\lg \epsilon$): 309 (4.19), 398 (3.43). Спектр ЯМР ^1H (300МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 1.50(18H, с, $2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.71 (6H, с, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 5.64 (1H, с, $\text{C}_{\text{Ar}}\text{-OH}$), 7.77 (2H, AA'BB', $J = 8.5$ Гц, H_A Ar-I), 7.84 (2H, AA'BB, $J = 8.5$ Гц, H_B Ar-I), 8.71 (2H, с, $\text{C}_{\text{ArOH}}\text{H}$). Спектр ЯМР ^{13}C (75МГц, CDCl_3 , δ_{C} , м.д., $J/\text{Гц}$): 24.1 (4- CH_3), 30.1 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 34.4 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 80.4 (C-4), 98.5 (C-I), 118.9 ($\text{C}_I\text{-C-2}$), 125.4 (2,6- $\text{C}_{\text{ArOH}}\text{H}$), 128.4 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$), 130.0 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{-C=N}$), 135.8 (C-t-Bu), 138.2 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$), 146.5 (C-2), 156.1 (C-OH), 174.7 (C-5). Найдено, %: С 57.79; Н 5.95; N 5.38; I 24.25. Вычислено для $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{IN}_2\text{O}_2$, %: 57.92; Н 6.03; N 5.40; I 24.48.



2,6-Ди-трет-бутил-4-[4-(4-йодфенил)-5,5-диметил-1-оксидо-1H-имидазол-2(5H)-илиден]-2,5-диенон(75).

К раствору 259 мг (0.5 ммоль) 4H-имидазола **74** в 10 мл CHCl_3 порционно добавили 722 мг (3 ммоль) диоксида свинца. Перемешивали в течение 3 ч. Отфильтровали окислитель. Фильтрат упарили при пониженном давлении. Остаток обработали 3 мл гексана. Отфильтровали осадок **75**. Промыли 2×2 мл гексана.

Блестящие темно-коричневые (почти черные) кристаллы, выход 241 мг (93%), т.пл. 199-202°C (разл. MeCN). ИК-спектр (KBr), $\nu/\text{см}^{-1}$: 2953, 1584, 1557. УФ-спектр (EtOH), λ_{max} , нм ($\lg \epsilon$): 231 (3.85), 314 (4.22), 354 (4.35), 367 (4.39), 480 (3.96), 851 (2.99), 948 (2.97). ЭПР-спектр(PhMe): мультиплет (21 линия) $A_N = 0.536$ мТл, $A_{N'} = 0.061$ мТл, $A_{H'} = 0.163$ мТл, $A_{H''} = 0.150$ мТл, $g_{\text{iso}} = 2.0059$. HRMS рассчитано для $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{IN}_2\text{O}_2$, 517.14, найдено 518.20 ($[M + 1]$).

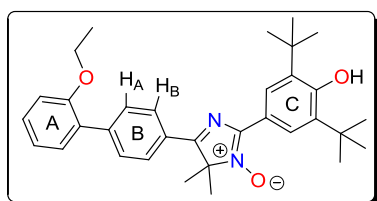


Общая методика кросс-сочетания пара-иодфенил производного 4H-имидазол-3-оксида с борными кислотами на примере 5-([1,1'-бифенил]-4-ил)-2-(3,3-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)-4,4-диметил-4H-имидазол-3-оксида (77a).

Раствор 259 мг (0.5 ммоль) *пара*-иодфенилимидазол-*N*-оксида **74** и 61 мг (0.5 ммоль) фенилборной кислоты в 15 мл толуола тщательно перемешивали, продули аргоном с помощью капилляра в течение 20 мин. К раствору присыпали 0.035 ммоль $\text{Pd}[\text{P}(\text{Ph})_3]_4$, в смесь добавили 5 мл 2M водного раствора K_2CO_3 и 2 мл этилового спирта, нагрели до 110°C и перемешивали при этой температуре в течение 24 ч в инертной атмосфере с использованием обратного холодильника. Смесь охладили, органический слой отделили и отфильтровали через бумажный фильтр, растворитель упарили, остаток обработали 7 мл гексана, осадок

отфильтровали, промыли 2×3 мл гексана, сушили на воздухе до постоянной массы.

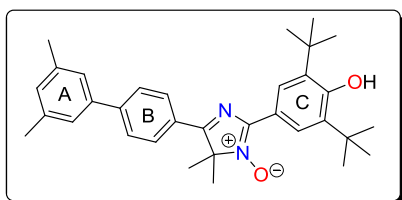
Желтый порошок, выход 169 мг (72%), т.пл. 190.6°C (разл., гексан : этилацетат, 4:1). ИК-спектр (KBr), $\nu/\text{см}^{-1}$: 3626, 2956, 2912, 2872, 1601, 1531, 1487, 1457, 1421, 1375, 1323, 1238, 1207, 1146, 904, 848, 769, 739, 698, 663. УФ-спектр (в EtOH, λ_{max} , нм, (lg ϵ)): 313 (4.537), 397 (3.859). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 1.52 (18H, с, 2C(CH_3))₃), 1.78 (6H, с, 2 CH_3), 5.64 (1H, с, Ar-O H), 7.38-7.43 (1H, м, $\text{C}_{\text{ArA}}\text{H}$), 7.46-7.51 (2H, м, $\text{C}_{\text{ArA}}\text{H}$), 7.63-7.67 (2H, м, $\text{C}_{\text{ArA}}\text{H}$), 7.73 (2H, AA'BB', $J=9$ Гц, H_A , $\text{C}_{\text{ArB}}\text{H}$), 8.16 (2H, AB, $J=9$ Гц, H_B , CH_{ArB}), 8.77 (2H, с, CH_{ArC}). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц; CDCl_3): 24.3 (4-(CH_3))₂), 30.2 (C(CH_3))₃), 34.4 ($\text{C}(\text{CH}_3)$))₃), 80.5 ($\text{C}-4$), 119.1 ($\text{C}_i(\text{Ar})-\text{C}-2$), 125.5, 127.0, 127.5, 127.7, 128.1, 129.0 ($\text{CH}_{\text{Ph}}+\text{CH}_{\text{Ar}}$), 129.5 ($\text{C}_i(\text{Ar})-\text{C}-5$), 135.7 ($\text{C}-t\text{-Bu}$), 139.8 ($\text{C}_i(\text{Ph})-\text{C}_i(\text{Ar})$), 144.1 ($\text{C}_i(\text{Ph})-\text{C}_i(\text{Ar})$), 146.6 ($\text{C}-2$), 156.1 ($\text{C}_{\text{Ar}}-\text{OH}$), 175.5 ($\text{C}-5$). Найдено, %: C 79.24; H 7.57; N 5.71. Вычислено для $\text{C}_{31}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_2$, %: C 79.45; H 7.74; N 5.98.



2-(3,5-Ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)-5-(2'-этоксифенил-4,4-диметил)-4H-имидазол-3-оксид (77b) (получен аналогично 77a).

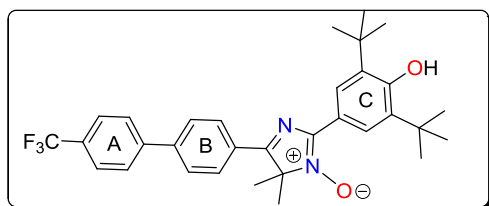
Желтые кристаллы, выход 170 мг (66%), т. пл. 116.6°C (разл., гексан : EtOAc). ИК-спектр (KBr), $\nu/\text{см}^{-1}$: 3624, 2956, 1599, 1529, 1421, 1373, 1236. УФ-спектр (в EtOH, λ_{max} , нм, (lg ϵ)): 255 (4.066), 313 (4.43), 388 (3.87). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 1.38 (3H, т, $J=7.2$ Гц, OCH_2CH_3), 1.52 (18H, с, 2C(CH_3))₃), 1.79 (6H, с, 4-(CH_3))₂), 4.07 (2H, к, $J=7.2$ Гц, OCH_2CH_3), 5.63 (1H, с, $\text{C}_{\text{Ar}}-\text{OH}$), 6.98-7.06 (2H, м, 3',5'- CH_{ArA}), 7.31-7.37 (2H, м, 4',6'- CH_{ArA}), 7.71 (2H, д, AA'BB', $J=8$ Гц, 2,6- CH_{ArB}), 8.11 (2H, д, AA'BB', $J=8$ Гц, 3,5- H_{ArB}), 8.77 (2H, с, CH_{ArC}). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц; CDCl_3): 14.7 (OCH_2CH_3), 24.3 (4-(CH_3))₂), 30.2 (C(CH_3))₃), 34.5 ($\text{C}(\text{CH}_3)$))₃), 64.0 (OCH_2), 80.5 ($\text{C}-4$), 112.6 ($\text{C}_{\text{Ar}}-3'$), 119.3 ($\text{C}_i(\text{Ar})-\text{C}-2$), 120.9 ($\text{C}_{\text{Ar}}-5'$), 125.6, 126.8, 129.3, 130.0, 130.6 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$), 129.0 ($\text{C}_{\text{Ar}}-1'$), 129.4 ($\text{C}_i(\text{Ar})-\text{C}-5$), 135.8 ($\text{C}-t\text{-Bu}$), 142.2 ($\text{C}_{\text{Ar}}-1$), 146.6 ($\text{C}-2$), 155.8 ($\text{C}_{\text{Ar}}-\text{OEt}$), 156.0 ($\text{C}_{\text{Ar}}-$

ОН), 175.8 (C-5). Найдено, %: С 77.05; Н 7.43; N 5.46. Вычислено для $C_{33}H_{40}N_2O_3$, %: С 77.31; Н 7.86; N 5.46.



2-(3,5-Дитретбутил-4-гидроксифенил)-5-(3',5'-диметилбифенил-4-ил)-4,4-диметил-4H-имидазол-3-оксид (77c) (получен аналогично 77a).

Желтые кристаллы, выход 186 мг (75%), т.пл. 135.6°C (разл., гексан:этилацетат). ИК-спектр (KBr), $\nu/\text{см}^{-1}$: 3630, 2956, 1421, 1325, 1128. УФ-спектр (в EtOH, λ_{max} , нм, (lg ϵ)): 312 (4.328); Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., J/Гц): 1.51 (18H, с, 2C(CH₃)₃), 1.78 (6H, с, C(CH₃)₂), 2.39 (6H, с, C_{ArA}-2CH₃), 5.64 (с, 1H, ОH), 7.05 (1H, с, 4'-C_{ArA}H), 7.24 (2H, с, 4',6'-C_{ArA}H), 7.70 (2H, д, AA'BB' J= 8 Гц, 2,6-C_{ArB}H_A), 8.13 (2H, д, AA'BB', J= 8 Гц, 3,5-C_{ArB}H_B), 8.77 (2H, с, 2-C_{ArC}H). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц; CDCl_3): 21.3 (C_{Ar}-CH₃), 24.2 (4-(CH₃)₂), 30.1 (C(CH₃)₃), 34.4 (C(CH₃)₃), 80.4 (C-4), 119.1 (C_i(Ar)-C-2), 124.9 (C_{Ar}-5'), 125.5, 127.5, 129.3, 135.7 (C-t-Bu), 138.4(C-Me), 139.7 (C_i(Ph)''-C_iPh'), 144.4 (C_i(Ph)''-C_iPh'), 146.6(C_{Ar}-C-2), 156.0(C_i-OH), 175.6(C-2). Найдено, %: С 79.67; Н 7.97; N 5.39. Вычислено для $C_{33}H_{40}N_2O_2$, %: С 79.80; Н 8.12; N 5.22.



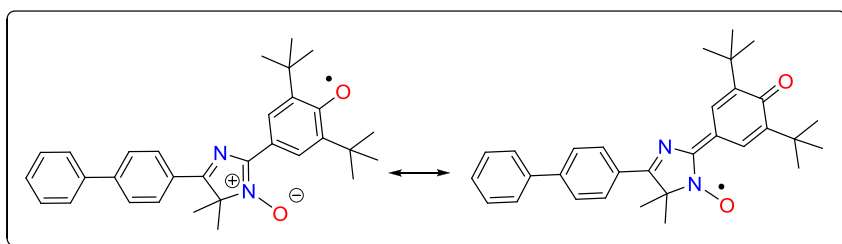
2-(3,5-Ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)-4,4-диметил-5-(4'-трифторметил)бифенил-4-ил)-4H-имидазол-3-оксид (77d) (получен аналогично 77a).

Желтые кристаллы, т.пл. 260°C (разл., гексан:этилацетат). ИК-спектр (KBr), $\nu/\text{см}^{-1}$: 3630, 2956, 1421, 1325, 1128. УФ-спектр (в EtOH, λ_{max} , нм, (lg ϵ)): 313 (4.337). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., J/Гц): 1.52 (18H, с, 2C(CH₃)₃), 1.78 (6H, с, 4-(CH₃)₂), 5.64 (1H, с, C_{ArC}ОH), 7.72-7.78 (6H, уш.с, C_{Ar}H), 8.18 (2H, д, AA'BB', J = 7 Гц, 3,5-C_{Ar}H), 8.76 (2H, с, 2-C_{Ar}H). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц; CDCl_3): 24.1 (4-(CH₃)₂), 30.1 (C(CH₃)₃), 34.4 (C(CH₃)₃), 80.5 (C-4), 119.0 (C_i(Ar)-C-2), 123.9 ($^2J_{\text{CF}}= 270$ Гц, CF₃), 125.4, 125.8, 127.2, 127.6, 127.7 (5, C_{Ar}H), 130.0 ($^3J_{\text{CF}}= 33$ Гц, C_i-CF₃), 130.3 (C_i(Ar)-C-5), 135.8 (C-t-Bu), 142.4 (C_{Ar}-1), 143.2 (C_{Ar}-1'), 146.5 (C-

2), 156.0 (\underline{C}_{Ar} -OH), 174.9 (\underline{C} -5). Найдено, %: C 71.45; H 6.78; F 10.53; N 5.21. Вычислено для $C_{32}H_{35}F_3N_2O_2$, %: C 71.62; H 6.57; F 10.62; N 5.22.

Общая методика получения ГФНР 78a-d.

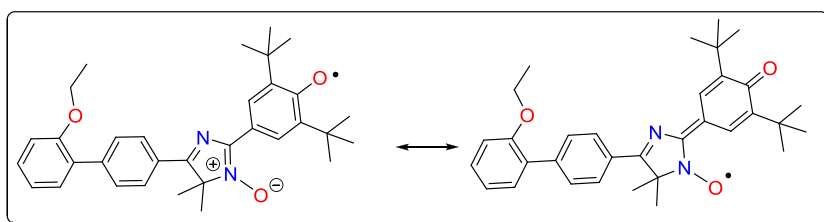
К раствору 0.2 ммоль *N*-оксида 4*H*-имидазола **77a-d** в 7 мл хлороформа добавили 574 мг (2.4 ммоль) диоксида свинца. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3-5 часов до полной конверсии субстрата (ТСХ-контроль), темно-коричневый раствор отфильтровали, растворитель упарили. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на колонке с SiO₂ (элюент-хлороформ), фракцию коричневого цвета собрали и упарили. Остаток растерли с 3 мл гексана и выдержали в течение 1 ч при -12°C, осадок отфильтровали и высушили на воздухе. Кристаллизацией из ацетонитрила получали аналитически чистый образец ГФНР **78a-d**.



2,6-Ди-*трет*-бутил-4-[1-оксидо-4-(бифенил-4-ил)-5,5-диметил-1*H*-имидазол-2 (5*H*)-илиден]циклогекса-

2,5- диенон (78a).

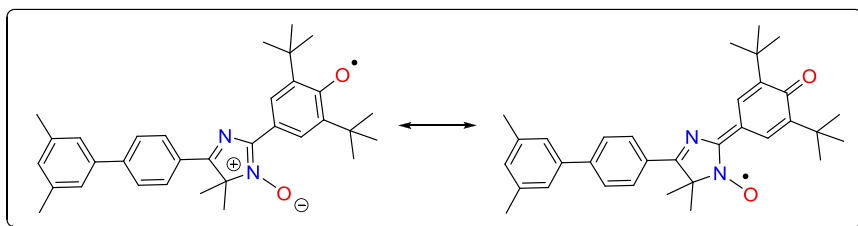
Темно-коричневые мелкие кристаллы, выход 89 Мг (95%), т.пл. 180.9°C (разл., ацетонитрил). ИК-спектр (KBr), $\nu/\text{см}^{-1}$: 2955, 1604, 1584, 1557, 1450, 1381, 1272. УФ-спектр (в EtOH, λ_{max} , нм, (lg ϵ)): 256 (3.91), 339 (4.47), 352 (4.50), 465 (3.96). Найдено, %: C 79.46; H 7.45; N 5.99. Вычислено для $C_{31}H_{35}N_2O_2$, %: C 79.62; H 7.54; N 5.99.



2,6-Ди-*трет*-бутил-4-[1-оксидо-5,5-диметил-4-(2'-этоксифенил-4-ил)-1*H*-имидазол-2 (5*H*)-

илиден]циклогекса-2,5-диенон (78b).

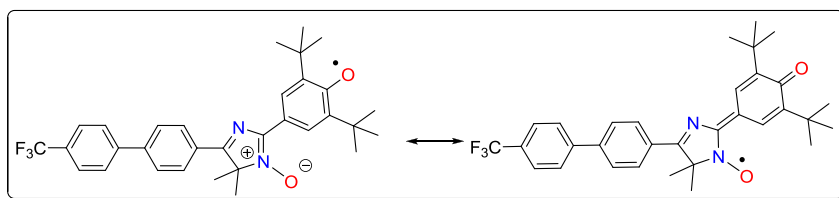
Темно-коричневые мелкие кристаллы, выход 94 Мг (92%), т.пл. 115.8°C (разл., ацетонитрил). ИК-спектр (KBr), $\nu/\text{см}^{-1}$: 2956, 1749, 1657, 1605, 1581, 1558, 1513, 1485, 1448, 1379, 1257, 1234, 752. УФ-спектр (в EtOH, λ_{max} , нм, (lg ϵ)): 256 (4.05), 351 (4.35), 364 (4.35), 469 (3.84). Найдено, %: С 77.36; Н 7.69; N 5.20. Вычислено для $\text{C}_{33}\text{H}_{39}\text{N}_2\text{O}_3$, %: С 77.46; Н 7.68; N 5.47.



2,6-Ди-*трет*-бутил-4-[1-оксидо-5,5-диметил-4-(3',5'-диметилбифенил-4-ил)-1*H*-имидазол-2(5*H*)-

илиден]циклогекса-2,5-диенон (78с).

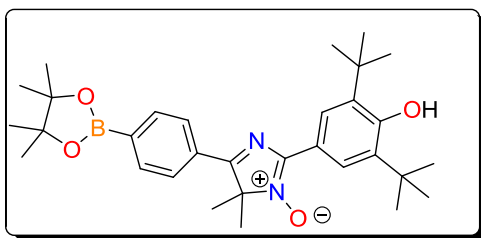
Темно-коричневые мелкие кристаллы, выход 89 Мг (90%), т. пл. 186.8-187.8°C (разл., ацетонитрил). ИК-спектр (KBr), $\nu/\text{см}^{-1}$: 2958, 1605, 1585, 1556, 1514, 1433, 1383, 837. УФ-спектр (в EtOH, λ_{max} , нм, (lg ϵ)): 349 (4.49), 365 (4.50), 472 (3.97). Найдено, %: С 79.79; Н 7.68; N 5.42. Вычислено для $\text{C}_{33}\text{H}_{39}\text{N}_2\text{O}_2$, %: С 79.96; Н 7.93; N 5.65.



2,6-Ди-*трет*-бутил-4-[1-оксидо-5,5-диметил-4-(4'-(трифторметил)бифенил-4-ил)-1*H*-имидазол-2(5*H*)-

илиден]циклогекса-2,5-диенон (78d).

Темно-коричневые мелкие кристаллы, выход 102 Мг (95%), т.пл. 163.5°C (разл., ацетонитрил). ИК-спектр (KBr), $\nu/\text{см}^{-1}$: 2956, 1618, 1608, 1585, 1556, 1444, 1327, 1163, 1124, 1070, 831. УФ-спектр (в EtOH, λ_{max} , нм, (lg ϵ)): 253 (3.98), 271 (4.09), 341 (4.50), 366 (4.50), 469 (4.02). Найдено, %: С 71.80; Н 6.19; F 10.51; N 5.23. Вычислено для $\text{C}_{32}\text{H}_{34}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$, %: С 71.76; Н 6.40; F 10.64; N 5.23.



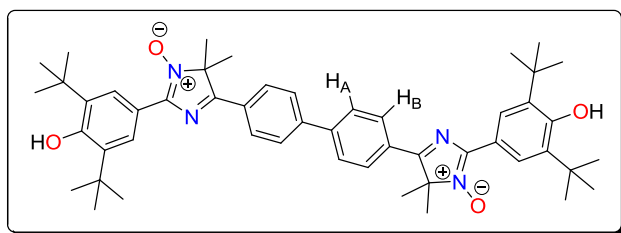
2-(3,5-Ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)-4,4-диметил-5-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксaborоланил-2)фенил)-4H-имидазол-3-оксид (80).

Способ А. Раствор 471 мг (1 ммоль) *пара*-бромарилимидазола **83**, 301 мг (1.2 ммоль) $B_2(Pin)_2$ и 295 мг KOAc (3 ммоль) в 7 мл ДМФА продували аргоном в течение 7 мин. Добавили 35 мг (0.05 ммоль) $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ и перемешивали в инертной атмосфере при температуре 95°C в течение 3 ч. Смесь охладили, осадок отфильтровали, промыли 3×3 мл водой. Фильтрат упарили, остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент – $CHCl_3$). После упаривания растворителя и обработки остатка гексаном, дополнительно изолировали целевой продукт. Суммарный выход диоксaborолана **80** 206 мг (40%).

Способ Б. К раствору 953 мг (2ммоль) *пара*-бромарилимидазола **83** в 30 мл абсолютированного диоксана добавили 550 мг (5.6 ммоль) CH_3COOK и продували в смесь аргон в течение 20 мин. Далее добавили 711 мг (2.8 ммоль) $B_2(Pin)_2$ и 73 мг (0.1 ммоль) $Pd(dppf)Cl_2$ и кипятили смесь в течение 24 ч в инертной атмосфере. Смесь охладили, разбавили 30 мл воды и экстрагировали 3×15 мл хлороформа. Объединенный органический слой сушили $MgSO_4$, растворитель отогнали, остаток обработали гексаном, осадок отфильтровали, получили 800 мг (77%) соединения **80**.

Желтый порошок, т. пл. 167-169°C (гексан). ИК-спектр (KBr), ν/cm^{-1} : 3630, 2955, 2872, 1608, 1535, 1460, 1423, 1362, 1325, 1238, 1144, 1092. УФ-спектр (в EtOH, λ_{max} , нм, (lg ϵ)): 237 (3.99), 305 (4.43), 397 (3.65). Спектр ЯМР 1H (300МГц, $CDCl_3$, δ , м.д., $J/Гц$): 1.35 (12 H, с, 2O-C(H₃)₂), 1.50 (18 H, с, 2C(H₃)₃), 1.74 (6 H, с, 4-(H₃)₂), 5.63 (1H, с, OH), 7.91 (2H, д, AA'BB', $J = 8.3$ Гц, C_{Ar} H_A), 8.04 (2H, д, AA'BB', $J_{AB} = 8.3$ Гц, C_{Ar} H_B), 8.73 (2H, с, C_{Ar} H). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, $CDCl_3$, δ_C , м.д., $J/Гц$): 24.1 (4-C_H), 24.7 (OC(C_H)₂), 30.1 (C(C_H)₃), 34.4 (C(CH₃)₃), 80.6 (C-4), 84.0 (OC(C_H)₂), 119.0 (C_i(Ar)-C-2), 125.5, 126.2 (C_{Ar+Ar'}H), 132.7 (C_i-C=N), 135.1 (C_{Ar}H-C-B), 135.7 (C-B), 146.6 (C-2), 156.1 (C_{Ar}-OH), 175.8 (C-5).

Спектр ЯМР ^{11}B (192.6 MHz, CDCl_3 , δ_{B} , м.д.): +30.7. Найдено, %: C 71.63; H 8.39; B 2.00; N 5.27. Вычислено для $\text{C}_{31}\text{H}_{43}\text{BN}_2\text{O}_4$, %: C 71.81; H 8.39; B 2.09; N 5.40.

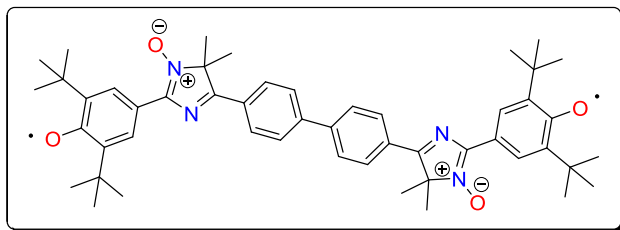


5,5'-([1,1'-Бифенил]-4,4'-диил)бис(2-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)-4,4-диметил-4H-имидазол-3-оксид(81).

К раствору 155 мг (0.3 ммоль) *пара*-иодфенилимидазола **74** в 5 мл ДМФА добавили 40 мг $\text{B}_2(\text{Pin})_2$ и 88 мг (0.9 ммоль) KOAc , продули смесь аргоном в течение 3 мин, после чего добавили 11 мг (0.015 ммоль) $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)]\text{Cl}_2$ и перемешивали смесь в течение 9 ч при 110°C в инертной атмосфере. Реакционную смесь охладили до комнатной температуры и выдержали при 4°C в течение суток. Осадок отфильтровали и промыли 5×1 мл Et_2O . Методом горячего фильтрования хлороформного раствора осадка избавились от неорганических примесей; растворитель упарили, остаток обработали 5 мл Et_2O , осадок отфильтровали.

Темно-оранжевый порошок, выход 97 мг (83%), т. разл. $> 260^\circ\text{C}$ (CHCl_3). ИК-спектр (KBr), ν/cm^{-1} : 3601, 2956, 1605, 1526, 1419, 1375, 1319, 1238. УФ-спектр (в EtOH , λ_{max} , нм, ($\lg \epsilon$)): 333 (*), 412 (*). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CF_3COOH , δ , м.д., J/Гц): 1.57 (36H, с, $4(\text{C}(\underline{\text{H}}_3)_3)$), 2.06 (12H, с, $2\text{C}(\underline{\text{H}}_3)_2$), 8.05 (4H, AA'BB', $J=8.0$ Гц, $\underline{\text{H}}_{\text{A-5,5'}}$, $\text{C}_{\text{Ar}}(\underline{\text{H}})$), 8.51 (4H, AA'BB', $J=8.0$ Гц, $\underline{\text{H}}_{\text{B-5,5'}}$, $\text{C}_{\text{Ar}}(\underline{\text{H}})$), 8.82 (4H, с, $2,2'-\text{C}_{\text{Ar}(\text{OH})}(\underline{\text{H}})$). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц; CF_3COOH): 24.9 ($4,4'-\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 31.3 ($\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$), 36.8 ($\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$), 82.6 ($\underline{\text{C}}-4(4')$), 116.4 ($\underline{\text{C}}_{\text{i}}(\text{Ar})-\text{C}-2(2')$), 130.9, 133.1, 134.7 (3 $\underline{\text{C}}_{\text{Ar}}\text{H}$), 131.0, 141.0, 149.0 (3 C_{Ar}), 166.0, 166.3 ($\underline{\text{C}}-\text{OH} + \underline{\text{C}}-2(2')$), 194.3 ($\underline{\text{C}}-5(5')$). Найдено, %: C 72.40; H 7.52; N 6.65. Вычислено для $\text{C}_{50}\text{H}_{62}\text{N}_4\text{O}_4 \times \frac{1}{2} \text{CHCl}_3$, %: C 72.00; H 7.43; N 6.65.

*не рассчитано из-за низкой растворимости вещества.



5,5'-([1,1'-Бифенил]-4,4'-диил)бис(2-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)-4,4-диметил-4H-имидазол-3-оксид) (82).

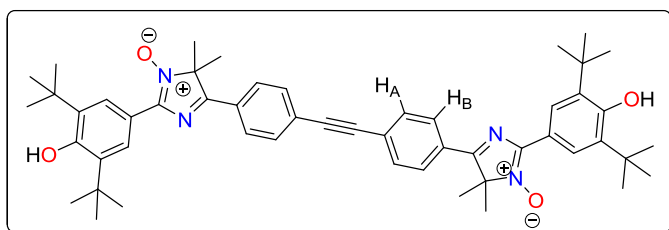
К суспензии 102 мг (0.13 ммоль)

бисимидазола **81** в 20 мл хлороформа добавили 935 мг (3.9 ммоль) диоксида свинца и перемешивали смесь в течение 20 мин. Об окончании реакции судили по ТСХ, окислитель отфильтровали с помощью двойного бумажного фильтра, фильтрат упарили. Остаток растерли с 3 мл гексана, осадок отфильтровали и промыли 2 мл Et₂O. Флеш-хроматографированием осадка на SiO₂ (элюент- CHCl₃) получили аналитически чистый образец дирадикала.

Темно-коричневый порошок, выход 87 мг (75%), т. разл. > 200°C (CHCl₃-гексан). ИК-спектр (KBr), $\nu/\text{см}^{-1}$: 2957, 1606, 1581, 1558, 1441, 1378, 1255. КР-спектр (Raman spectrum) $\nu/\text{см}^{-1}$ (интенсивность): 1604 (ос), 1557 (сл), 1504 (ср), 1419 (сл), 1328 (сл), 1287 (сл), 1199 (сл), 1152 (сл), 407 (сл). УФ-спектр (в EtOH, λ_{max} , нм, (lg ϵ)): 306*, 372*, 471*. Найдено, %: С 67.92; Н 6.98; N 6.10. Вычислено для C₅₀H₆₀N₄O₄ × CHCl₃, %: С 68.03; Н 6.83; N 6.22. Масс-спектр HRMS. Найдено: m/z=782.4756, [M+2]. Вычислено: m/z=780.4609, (C₅₀H₆₀O₄N₄)⁺.

*не рассчитано из-за низкой растворимости вещества.

Кросс-сочетание по реакции Соногашира.

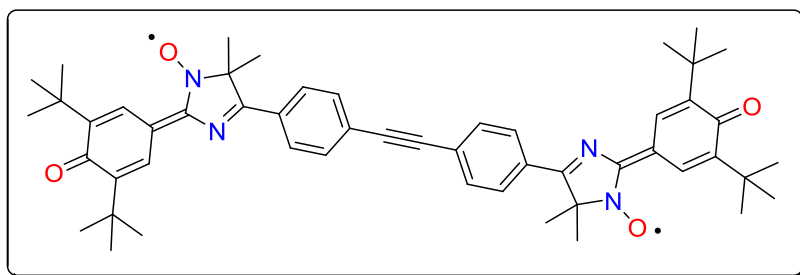


5,5'-(4,4'-(Этин-1,2)бис(4,1-фенилен)бис(2-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)-4,4-диметил-4H-имидазол-3-оксид (84).

Смесь 8 мг (0.04 ммоль) CuI, 2 мг (0.02 ммоль) Pd(OAc)₂, 11 мг (0.04 ммоль) PPh₃ в 4 мл ацетонитрила продували аргоном при помощи капилляра в течение 20 мин. Добавили 0.2 мл Et₃N, 77 мг измельченного в ступке карбида кальция (технич.), 207 мг (0.4 ммоль) *пара*-иодфенилимидазола **74** и 50 мкл воды. Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 8 ч, выпавший осадок отфильтровали

и промыли холодным ацетонитрилом. Дальнейшую очистку осадка проводили путем хроматографирования на колонке с силикагелем (элюент-CHCl₃), собирали фракцию желтого цвета. Растворитель упарили, получили целевой бис-имидазол **84**.

Желтые мелкие кристаллы, выход 105 мг (65%), т. пл. > 250°C (разл. без плавления, EtOH). ИК-спектр (KBr), $\nu/\text{см}^{-1}$: 3628, 3604, 3433, 2956, 2872, 2210, 1603, 1527, 1460, 1421, 1377, 1321, 1238, 1205, 1146, 1120, 844. УФ-спектр (в EtOH, λ_{max} , нм, (lg ϵ)): 353(4.414), 423(4.070). Спектр ЯМР ¹H (300 МГц, CDCl₃, δ , м.д., J/Гц): 1.51(36H, с, 4C(CH₃)₃), 1.76 (12H, с, 2C(CH₃)₂), 5.64 (2H, с, C_{Ar}-OH), 7.67(4H, д, AA'BB', J = 8 Гц, C_{Ar}H_A), 8.08 (4H, д, AA'BB', J = 8 Гц, C_{Ar}H_B), 8.74 (4H, с, C_{Ar}H). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц;CDCl₃): 24.2, 30.1, 34.4, 80.5, 91.9, 119.0, 125.5, 130.4, 132.1, 135.8, 146.6, 156.1, 174.6. Найдено, %: C 77.41; H 7.80; N 6.75. Вычислено для C₅₄H₆₄N₂O₄, %: C 77.39; H 7.74; N 6.94.

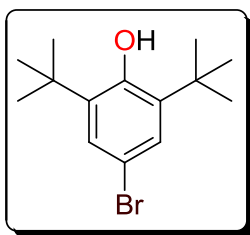


Гибридный дирадикал(85).

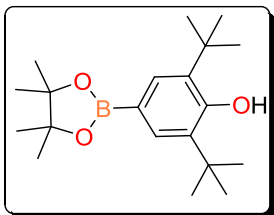
К раствору 30 мг (0.037 ммоль) бис-имидазола **84** в 5 мл хлороформа добавили 153 мг (0.64 ммоль) PbO₂ и перемешивали 3 ч. Окислитель отфильтровали, CHCl₃ упарили, остаток очищали с помощью хроматографии на колонке (элюент-CHCl₃), собирали зону с темно-коричневой окраской. Растворитель отогнали на вакуумном испарителе при 25°C, остаток растерли с гексаном, осадок отфильтровали и промыли 3×1,5 мл гексана.

Темно-коричневый порошок, выход 20 мг (67%). HRMS Найдено: m/z=806.4787, [M+2]. Вычислено: m/z=804.4609, (C₅₂H₆₀O₄N₄)⁺.

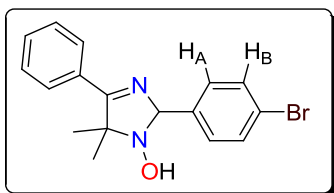
Получение ГФНР с фениленовым линкером между парамагнитными центрами по реакции Сузуки



4-Бром-2,6-ди-*tert*-бутилфенол (87) был получен по методике, описанной в литературе²²³. К раствору 8.252 г (40 ммоль) 2,6-ди-*tert*-бутилфенола (ДТБФ) **86** в 60 мл ацетонитрила добавили 7.475 г (42 ммоль) бромсукцинимид (NBS) и перемешивали смесь с обратным холодильником при 85°C в течение 8 ч. Растворитель отогнали при пониженном давлении, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем (элюент гексан:этилацетат, 5:1). Получили 10.36 г (91%) кристаллов лимонного цвета. Спектральные характеристики (ЯМР ¹H) совпадают с литературными.



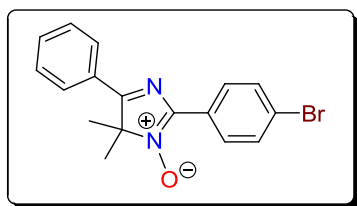
2,6-Ди-*tert*-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксбороланил-2)фенол (88) был синтезирован по описанной в литературе методике²²⁴. К смеси 2 г (7 ммоль) ди-*tert*-бутилбромфенола **87** и 2.42 г (9.52 ммоль) B₂Pin₂ в 70 мл абс. диоксана при перемешивании добавили 1.87 г (19 ммоль) KOAc и продували смесь аргоном в течении 20 мин. Добавили 255 мг (0.32 ммоль) Pd(dppf)Cl₂ и перемешивали под аргоном при 90°C в течение 12 ч. Смесь охладили до комнатной температуры, осадок отфильтровали, фильтрат упарили, остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (элюент гексан:хлороформ, 2:1). Растворитель отгоняли в вакууме, остаток обработали гексаном и отфильтровали осадок, получили 1.2 г (51%) крупных бесцветных. Спектральные характеристики (ЯМР ¹H) совпадают с литературными.



2-(4-Бромфенил)-1-гидрокси-5,5-диметил-4-фенил-2,5-дигидро-1H-имидазол (89). К раствору 647 мг (3 ммоль) хлоргидрата ГАК **41** в 15 мл MeOH добавляют 583 мг (3.15 ммоль) *n*-бромбензальдегида и 1332 мг (18 ммоль)

NH₄OAc, перемешивают смесь при комнатной температуре 10 ч. Выпавший бесцветный осадок фильтруют, промывают холодным метанолом, сушат на воздухе.

Бесцветные мелкие кристаллы, общий выход 970 мг(93%), т. пл. 162.8 – 164.3° С (EtOH). ИК-спектр (KBr), $\nu/\text{см}^{-1}$: 3198, 2983, 2881, 1605, 1595, 1570, 1487, 1464, 1410, 1363, 1248, 1016, 867, 818, 696. Спектр ЯМР ¹H (300 МГц, ДМСО-*d*₆, δ , м.д., *J*/Гц): 1.39 (3H, с, 5-СН₃), 1.40 (3H, с, 5-СН₃), 5.48 (1H, с, N-СН-Ar), 7.40-7.53 (5H, м, C_{Ph}Н+2,6-С_{Ar}Н), 7.55-7.62 (2H, м, C_{Ph}Н), 7.85 (2H, д, AA'BB', *J* = 6.8 Гц, 3,5-С_{Ar}Н_A), 7.93 (1H, с, N-ОН). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц; ДМСО-*d*₆): 16.7 (5-СН₃), 25.2 (5-СН₃), 70.9 (С-5), 88.6 (С-2), 120.8 (С-Br), 127.5 (С_{Ph}Н), 128.6 (С_{Ph}Н), 130.1 (С_{Ar}Н), 130.7 (С_{Ph}Н), 130.8 (С_{Ar}Н), 132.6 (С_{Ph}-1), 140.3 (С_{Ar}-1), 176.5 (С-4). Найдено, %: С 58.96; Н 5.08; N 8.36. Вычислено для C₁₇H₆₄N₂O, %: С 59.14; Н 4.96; N 8.11.

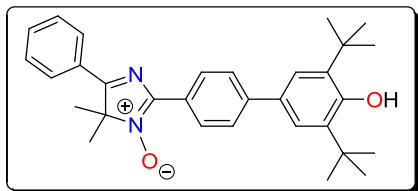


2-(4-Бромфенил)-4,4-диметил-5-фенил-4H-имидазол-3-оксид (90).

К раствору 853 мг (2.47 ммоль) имидазолина 89 в 10 мл СНСl₃ добавляют 645 мг (7.41 ммоль) катализаторной MnO₂, перемешивают 2 ч, после чего в смесь добавляют 1.182 г (5 ммоль) PbO₂ и перемешивают суспензию в течение 3 ч. Реакционную смесь фильтруют через бумажный фильтр, фильтрат дополнительно очищают от неорганических примесей с помощью флеш-хроматографии на тонком слое силикагеля (элюент СНСl₃), собирая фракцию желтого цвета. Растворитель отгоняют до сухого остатка.

Желтые мелкие кристаллы, общий выход 693 мг (82%), т. пл. 178.2° С (EtOH). ИК-спектр (KBr), $\nu/\text{см}^{-1}$: 3057, 2991, 1583, 1525, 1516, 1470, 1381, 1215, 1007, 837, 775, 694, 631. УФ-спектр (в EtOH, λ_{max} , нм, (lg ϵ)): 234 (4.03), 281 (4.57), 289 (4.56), 374 (3.88). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ , м.д., *J*/Гц): 1.75 (6H, с, 4-(СН₃)₂), 7.46-7.55 (3H, м, C_{Ph}Н), 7.63 (2H, д, AA'BB' *J* = 8.6 Гц, 2,6-С_{Ar}Н_A), 8.03-8.10 (м, 2H, C_{Ph}Н), 8.66 (2H, д, AA'BB', *J* = 8.6 Гц, 3,5-С_{Ar}Н_B). Спектр ЯМР ¹³C

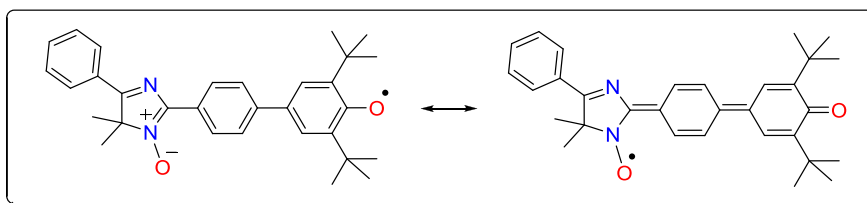
(100 МГц; CDCl₃): 24.2 (4-CH₃), 81.5 (C-4), 124.7 (C-Br), 126.2 (C_{Ar}-1), 127.2 (C_{Ph}H), 129.0 (C_{Ph}H), 129.1 (C_{Ar}H), 130.4 (C_{Ph}-1), 131.6 (C_{Ar}H), 131.8 (C_{Ph}H), 145.2 (C-2), 175.8 (C-5). Найдено, %: С 59.25; Н 4.70; Br 23.51; N 8.08. Вычислено для C₁₇H₁₅BrN₂O, %: С 59.49; Н 4.41; Br 23.28; N 8.16.



2-(3',5'-Ди-трет-бутил-4'-гидроксифенил-4-ил)-4,4-диметил-5-фенил-4H-имидазол-3-оксид (91).

В круглодонную колбу с 10 мл толуола последовательно добавляют 343 мг (1 ммоль) имидазола **90**, 365 мг (1.1 ммоль) диоксaborоланилфенола **88**, раствор 2.764 г K₂CO₃ в 5 мл воды и 2 мл EtOH. Продувают смесь аргоном через капилляр в течение 20 мин, после чего присыпают 116 мг катализатора Pd(PPh₃)₄ (0.1 ммоль) и 4 мг (0.01 ммоль) фосфинового лиганда SPhos. Полученную смесь кипятят при перемешивании с обратным холодильником в атмосфере аргона в течение 24 ч. После охлаждения до комнатной температуры, выпавший желтый осадок фильтруют, промывают 2×2 мл гексаном и 3×3 мл водой, сушат в вакууме водоструйного насоса, затем на воздухе.

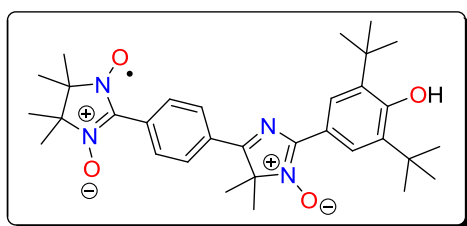
Лимонно-желтые мелкие кристаллы, общий выход 300 мг (64%), т. пл. 231° С (EtOH). ИК-спектр (KBr), ν/см⁻¹: 3630, 3240, 3000, 2956, 2912, 2870, 1606, 1542, 1522, 1431, 1383, 1360, 1211, 1153, 1120, 1080, 842, 771, 696, 626, 501. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ, м.д., J/Гц): 1.51 (18H, с, 2C(CH₃)₃), 1.79 (6H, с, 5-(CH₃)₂), 5.35 (1H, с, C_{Ar}-OH), 7.49 (2H, с, C_{Ar}(OH)H), 7.50-7.52 (3H, м, C_{Ph}H), 7.72 (2H, д, AA'BB', J = 8.5 Гц, 2,6-C_{Ar}H_A C₆H₄), 8.08-8.14 (м, 2H, C_{Ph}H), 8.85 (2H, д, AA'BB' J = 8.5 Гц, 3,5-C_{Ar}H_B C₆H₄). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц; CDCl₃): 24.2 (4-CH₃), 30.2 (C(CH₃)₃), 34.4 (C(CH₃)₃), 81.1 (C-4), 123.9 (C_{Ar}H), 125.4 (C_{Ar} - C-2), 126.6, 127.2, 128.1, 128.9 (C_{Ph}H + C₆H₄), 130.7 (C-1 ArOH или C-1 Ph), 131.4 (C-1 Ph или C-1 ArOH), 131.6 (C_{Ph}H), 136.2 (C-C(CH₃)₃), 144.0 (C-4 C₆H₄), 145.8 (C-2), 153.9 (C_{Ar}-OH), 175.7 (C-5). Найдено, %: С 79.17; Н 7.83; N 6.08. Вычислено для C₁₇H₁₅BrN₂O, %: С 79.45, Н 7.74, N 5.98.



Гибридный радикал с бифенильной группой (92).

К раствору 100 мг 4*H*-имидазола XX в 5 мл хлороформа присыпают 1.00 г диоксида свинца, перемешивают смесь 15 мин. Окислитель фильтруют на бумажном фильтре и фильтрат упаривают при пониженном давлении. Коричневый остаток (89 мг) растирают с гексаном. При фильтровании вещество на фильтре частично маслется, кристаллическим удастся выделить лишь 2 мг продукта.

О возможности синтеза гетеродирадикалов на основе реакции сочетания золотого комплекса ННР с предшественником ГФНР.

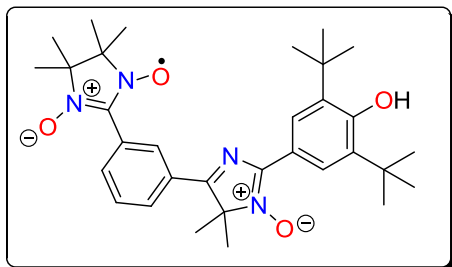


2-(3,5-Ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)-5-(4-(4,4,5,5-тетраметил-3-оксидо-1-оксил-4,5-дигидро-1*H*-имидазол-2-ил)фенил)-4,4-диметил-4*H*-имидазол-3-оксид (95a).

В колбу Шленка поместили 107 мг (0.174 ммоль) золотого комплекса ННР (NN-Au-PPh₃), 90 мг (0.174 ммоль) *p*-иодфенил-4*H*-имидазола **74(94a)**, 36 мг (0.031 ммоль) Pd(PPh₃)₄ и вакуумировали содержимое. После продувания системы аргоном, добавили 7 мл ацетонитрила. Вновь дегазировали смесь и перемешивали в атмосфере аргона при 60°C в течение 2 ч. О ходе реакции судили по ТСХ (элюент-этилацетат). После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь отфильтровали, растворитель упарили, остаток хроматографировали (элюент-этилацетат), собирая зону ярко зеленого цвета. Растворитель упарили досуха, получив целевой продукт.

Зеленые игольчатые кристаллы, выход 76 мг (80%) т. пл. 163.2°C (разл., гексан-CH₂Cl₂). ИК-спектр (KBr), $\nu/\text{см}^{-1}$: 3622, 2958, 2874, 1600, 1531, 1452, 1421, 1371, 1325, 1303, 1238, 1211, 1165, 1142, 903, 847, 752, 721, 638, 542. УФ-спектр (в

EtOH, λ_{\max} , нм, (lg ϵ): 401 (3.93), 319(4.46). Найдено: $m/z=547.3275$. Вычислено: $m/z=547.3279$, $(C_{32}H_{43}O_4N_4)^+$.

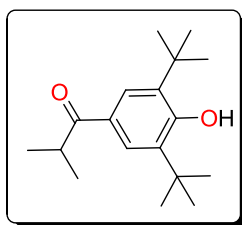


2-(3,5-Ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)-5-(3-(4,4,5,5-тетраметил-3-оксидо-1-оксил-4,5-дигидро-1*H*-имидазол-2-ил)фенил)-4,4-диметил-4*H*-имидазол-3-оксид (95b) синтезируют

аналогично **95a** с использованием 0.193 ммоль *м*-иодфенилимидазола **94b**.

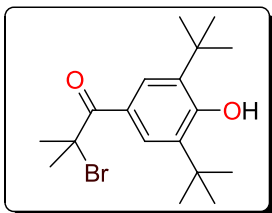
Зеленые игольчатые кристаллы, выход 77 мг (73%), т.пл. 161.7-162.9°C(гептан : хлороформ). ИК-спектр (KBr), $\nu/\text{см}^{-1}$: 3611, 3577, 3108, 2952, 2872, 1743, 1600, 1538, 1449, 1423, 1362, 905, 808, 759, 750, 721, 683, 664, 632, 540, 456. Найдено: $m/z=547.3272$. Вычислено: $m/z=547.3279$, $(C_{32}H_{43}O_4N_4)^+$

О синтезе 1-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)-2-(гидроксиламино)-2-метилпропанона



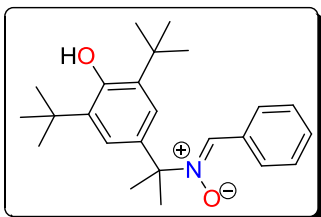
1-(3,5-Ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)-2-метилпропанон-1 (101).

Приготовили раствор из 15.82 г (100 ммоль) изомасляного ангидрида и 11.403 г (100 ммоль) трифторуксусной кислоты, перемешивали в течение 5 мин в атмосфере аргона. К смеси добавили 10.316 г (50 ммоль) 2,6-ди-*трет*-бутилфенола **86** и перемешивали при комнатной температуре под аргоном в течение 9 ч, нейтрализовали реакционный раствор добавлением гидрокарбоната натрия. Экстрагировали смесь 3×60 мл хлороформом, экстракт сушили сульфатом магния, отогнали растворитель под вакуумом. Остаток смешали с гексаном, осадок отфильтровали и промыли на фильтре гексаном. Получили 6.684 г (80%) кетона **101** в виде крупных призматических прозрачных кристаллов, т. пл. 133°C. Температура плавления и спектр ЯМР ^1H продукта соответствуют таковым, описанным в литературе²²⁵.



2-Бром-1-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)-2-метилпропанон-1 (102).

Смесь 12.778 г (46.23 ммоль) кетон **101**, 120 мл диэтилового эфира и 9 мл диоксана охладили до 5°C и прикапали к ней 2.6 мл брома, при перемешивании, в течение 2 мин. Снабдили систему хлоркальциевой трубкой, убрали охлаждение и перемешивали при 32°C в течение 1 ч, после чего добавили в смесь 25 мл воды и нейтрализовали ее добавлением насыщенного раствора гидрокарбоната натрия. Экстрагировали 3×20 мл диэтиловым эфиром, органический экстракт сушили с помощью сульфата магния, осушитель отфильтровали, отогнали эфир при пониженном давлении, остаток растерли с гексаном, осадок отфильтровали, промыв на фильтре 3×7 мл гексана. Получили 14.295 г (87%) бромкетона **102**, температура плавления и спектр ЯМР ^1H которого соответствуют таковым, описанным в литературе²²⁶.

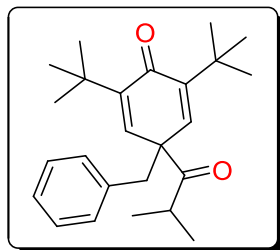


N-бензилиден-2-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)пропан-2-аминоксид(103).

К 10 мл абсолютированного этанола добавили 0.241 г (10.5 ммоль) натрия, перемешивали до образования раствора, к которому присыпали 1.211 г (10 ммоль) *анти*-бензальдоксима. Охладили раствор до 5°C. Отдельно приготовили суспензию 3.553 г (10 ммоль) бромкетона **102** в 10 мл абсолютированного этанола, которую также охлаждали до 5°C. С помощью пипетки перенесли суспензию бромкетона **102** в реакционную колбу, снабженную хлоркальциевой трубкой. Перемешивали, при охлаждении льдом и водой в течение 3 ч, баню убрали, по достижении раствором температуры > +7°C наблюдали выпадение осадка и выделение газа, перемешивали смесь еще 1 ч, охладили до +3°C, осадок отфильтровали, промыли водой, сушили на воздухе.

Бесцветные призматические кристаллы, выход 0.98 г (25%), т. пл. 158.1-158.7°C (EtOH). ИК-спектр (KBr), ν/cm^{-1} : 3460, 2956, 1556, 1443, 1238, 1084. УФ-спектр (в EtOH, λ_{max} , нм, (lg ϵ)): 297 (4.229). Спектр ЯМР ^1H (400МГц, CDCl_3 , δ , м.д., J/Гц): 1.42 (18H, с, 2 C(CH₃)₃), 1.93 (6H, с, C(CH₃)₂), 5.28 (1H, с, OH), 7.21

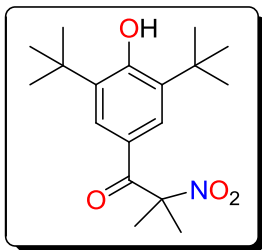
(1H, с, C_{Ar}-C $\underline{\text{H}}$ =N), 7.27 (2H, с, C_{Ar} $\underline{\text{H}}$), 7.33-7.38 (3H, м, C_{Ph} $\underline{\text{H}}$), 8.11-8.15 (2H, м, C_{Ph} $\underline{\text{H}}$). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц; CDCl₃): 27.9 (C($\underline{\text{C}}\text{H}_3$)₂), 30.2 (C($\underline{\text{C}}\text{H}_3$)₃), 34.4 ($\underline{\text{C}}$ (CH₃)₃), 76.4 ($\underline{\text{C}}$ (CH₃)₂), 122.9 ($\underline{\text{C}}$ _{Ar}H), 128.2 ($\underline{\text{C}}$ _{Ph}H), 128.5 ($\underline{\text{C}}$ _{Ph}H), 129.8 ($\underline{\text{C}}$ _{Ph}H), 130.9 ($\underline{\text{C}}$ -CMe₂), 132.2 (C_{Ar}- $\underline{\text{C}}\text{H}=\text{N}$), 133.3 ($\underline{\text{C}}$ _i(Ph)), 135.7 ($\underline{\text{C}}$ _{Ar}-*t*-Bu), 153.4 ($\underline{\text{C}}$ _{Ar}-OH). Найдено, %: C 78.25; H 8.83; N 3.84. Вычислено для C₂₄H₃₃NO₂, %: C 78.43; H 9.05; N 3.81.



4-Бензил-2,6-ди-*трет*-бутил-4-изобутирилциклогекса-2,5-диенон (113).

Бензилирование проводили по методике для похожих по строению фенолов²²⁷. Раствор 2.764 г (10 ммоль) кетона **101** в 5 мл ДМФА охлаждали снежно-соляной баней, не допуская повышения температуры более -4°C в течение 30 мин, к нему присыпали 420 мг 60%-го NaN (10.5 ммоль) в течение 10 мин. Перемешивали смесь в течение 1 ч в атмосфере аргона, после чего прикапали 1.2 мл (10.3 ммоль) бензилбромида в 5 мл ДМФА в течение 10 мин, через 20 мин охлаждение убрали. Выпавший осадок отфильтровали, промыли ДМФА, затем водой, сушили на воздухе до постоянного веса. Фильтрат отдули воздухом, остаток обработали водой, отфильтровали осадок, сушили на воздухе и кристаллизовали из 10 мл гексана, получив дополнительное количество бензилпроизводного.

Прозрачные крупные сростки кристаллов, общий выход 2.14 г (58%), т.пл. 174°C (гексан). ИК-спектр (KBr), $\nu/\text{см}^{-1}$: 3512, 2956, 2871, 1716, 1649, 1635, 1466, 1452, 1363, 1213, 1117, 1097, 1034, 951, 903, 740, 701. Спектр ЯМР ¹H (400МГц, CDCl₃, δ , м.д., J/Гц): 0.92 (3H, с, C $\underline{\text{H}}$ ₃), 0.93 (3 H, с, C $\underline{\text{H}}$ ₃), 2.63 (1H, септ., *J* = 7 Гц, C $\underline{\text{H}}$ (CH₃)₂), 3.22 (2H, с, C $\underline{\text{H}}$ ₂-Ph), 6.50 (2H, с, C $\underline{\text{H}}=\text{C}$ -*t*-Bu), 6.93-6.97 (2H, м, C_{Ph} $\underline{\text{H}}$), 7.01-7.15 (3H, м, C_{Ph} $\underline{\text{H}}$). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц; CDCl₃): 19.4 (C($\underline{\text{C}}\text{H}_3$)₂), 28.9 (2C($\underline{\text{C}}\text{H}_3$)₃), 35.1 (2 $\underline{\text{C}}$ (CH₃)₃), 36.0 (O=C-C $\underline{\text{H}}$ (CH₃)₂), 41.8 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2$ -Ph), 60.5 (O=C-C $\underline{\text{Bn}}$), 126.6 (C_{Ph}H), 127.4 (C_{Ph}H), 129.9 (C_{Ph}H), 135.9 ($\underline{\text{C}}$ _i(Ph)), 138.4 (=C $\underline{\text{H}}$ -), 150.1 ($\underline{\text{C}}$ -*t*-Bu), 185.3 (O=C($\underline{\text{C}}$ -CH=)₂), 210.4 (-($\underline{\text{C}}\text{O}$)-CMe₂). Найдено, %: C 82.06; H 9.49. Вычислено для C₁₇H₃₀ClNO₂, %: C 81.92; H 9.35.

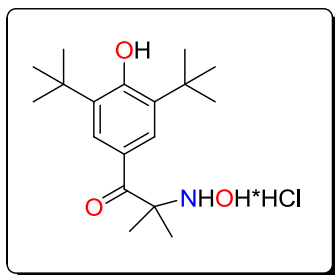


1-(3,5-Ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)-2-метил-2-нитропропанон-1 (114).

Способ А: К раствору 1.035 г NaNO_2 (15 ммоль) в 80 мл ДМФА при перемешивании присыпали 3.55 г (10 ммоль) бромкетона **102**, перемешивали смесь при комнатной температуре 4 ч до полной конверсии субстрата (ТСХ-контроль, элюент – гексан). Разбавили реакционную смесь 300 мл воды, экстрагировали 70 мл этилацетата, водный слой дополнительно промыли 3×40 мл этилацетата. Органические слои объединили, сушили сульфатом магния, осушитель отфильтровали, фильтрат упарили при пониженном давлении. Остаток дважды кристаллизовали из ацетонитрила, получили 1.13 г (32%) бесцветных призматических кристаллов.

Способ Б: К раствору 1.6 г NaNO_2 (24 ммоль) в 100 мл ДМФА добавили 2.84 г (8 ммоль) бромкетона **102** и перемешивали смесь в течение 6 ч. Упарили ДМФА в вакууме водоструйного насоса при температуре бани не выше 50°C, желтый маслянистый остаток содержащий неорганические соли нанесли на колонку с силикагелем и флеш-хроматографировали (элюент-хлороформ), получив после упаривания растворителя 2.75 г твердого остатка, который кристаллизовали из гексана, получив 1.863 г (73%) бесцветных кристаллов.

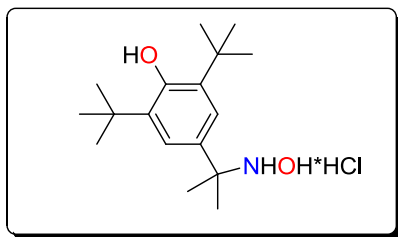
Бесцветные призматические кристаллы, т.пл. 136.1-140.7°C (гексан). ИК-спектр (KBr), $\nu/\text{см}^{-1}$: 3595, 3579, 2964, 1670, 1595, 1576, 1543, 1394, 1304, 1238, 1176, 1111. УФ-спектр (в EtOH, λ_{max} , нм, (lg ϵ)): 228 (3.996), 296 (4.006), 453 (2.405). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., J/Гц): 1.40 (18H, с, 2C(CH_3)₃), 1.90 (6H, с, C(CH_3)₂), 5.81 (1H, уш.с, $\text{C}_{\text{Ar}}\text{-OH}$), 7.67 (2H, с, $\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц; CDCl_3): 25.7 (C(CH_3)₂), 29.8 (C(CH_3)₃), 34.3 (C(CH_3)₃), 92.3 (C-NO₂), 124.0 (C-C=O), 126.6 (C_{Ar}H), 136.0 (C_{Ar}-*t*-Bu), 158.9 (C-OH), 190.7 (C=O). Найдено, %: C 67.94; H 8.59; N 4.42. Вычислено для $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{NO}_4$, %: C 67.26; H 8.47; N 4.36.



1-(3,5-Ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)-2-(гидрокси-амино)-2-метилпропан-1-он гидрохлорид (115).

К раствору, содержащему 5 мл ТГФ, 2.5 мл H_2O , 2.5 мл EtOH добавили 802 мг (15 ммоль) хлорида аммония и 482 мг (1.5 ммоль) нитрокетона **114**, охладили смесь в ледяной бане. При перемешивании порционно добавляли 490 мг (7.5 ммоль) цинковой пыли в течение 3 мин, за окончанием восстановления судили по исчезновению исходного субстрата, (ТСХ-контроль, элюент – хлороформ). Через 10 мин смесь отфильтровали на стеклянном фильтре, неорганический осадок промыли 2×10 мл этилацетата и 2×10 мл воды. Органический слой из фильтрата отделили, водный слой дополнительно экстрагировали 2×15 мл этилацетата. Объединенный органический слой сушили $MgSO_4$, осушитель отфильтровали, фильтрат упарили, к маслянистому остатку (495 мг) добавили 2 мл конц. HCl и растирали стеклянной палочкой. Отдули кислоту воздухом, твердый кремовый остаток кристаллизовали из смеси 30 мл ацетонитрила и 1 мл метанола, отфильтровали бесцветный рыхлый осадок. Из ацетонитрильного фильтрата упариванием до 5 мл и фильтрованием выпавшего осадка, дополнительно получили целевой хлоргидрат гидроксиламинокетона **115**.

Бесцветные мелкоигольчатые кристаллы, суммарный выход 371 мг (72%), т. пл. $199.4^\circ C$ (MeCN). ИК-спектр (KBr), ν/cm^{-1} : 3614, 2958, 2924, 2874, 2725, 2515, 1682, 1593, 1464, 1435, 1392, 1373, 1302, 1240, 1167, 1117, 1045, 1003, 891, 875, 721, 623, 515. Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $DMCO-d_6$, δ , м.д., $J/Гц$): 1.38 (18H, с, $2C(CH_3)_3$), 1.73 (6H, с, $C(CH_3)_2$), 7.72 (2H, с, $C_{Ar}H$), 8.20 (1H, с, $C_{Ar}-OH$), 10.84 (1H, уш.с., N^+H_2OH), 11.67 (1H, уш.с., N^+H_2OH). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц; $DMCO-d_6$): 21.1 (к, $C(CH_3)_2$), 29.9 (к, $C(CH_3)_3$), 34.6 (с, $C(CH_3)_3$), 68.7 (с, $C-N^+H_2OH$), 123.9 (с, $C-C=O$), 126.6 (д, $C_{Ar}H$), 138.2 (с, $C_{Ar}-t-Bu$), 159.5 (с, $C_{Ar}-OH$), 196.2 (с, $C=O$). Найдено, %: C 67.89; H 8.95; Cl 9.88; N 3.95. Вычислено для $C_{18}H_{29}NO_3 \times HCl$, %: C 62.87; H 8.79; Cl 10.31; N 4.07.



2,6-Ди-*трет*-бутил-4-(2-(гидроксиамино)пропан-2-ил)фенола хлоргидрат (116).

К раствору 0.32 г (0.87 ммоль) нитрона **103** в 10 мл абсолютированного этанола добавили 0.071 г (0.83 ммоль) хлоргидрата гидроксиламина и перемешивали смесь в течение 8 ч. Растворитель отогнали под вакуумом, к остатку прилили диэтиловый эфир, осадок отфильтровали, промыв на фильтре 2×2 мл Et₂O.

Бесцветные кристаллы, выход 0.216 г (78%), т.пл. 144°C (H₂O). ИК-спектр (KBr), $\nu/\text{см}^{-1}$: 3624, 3412, 3072, 2956, 2874, 2787, 1583, 1439, 1236. УФ-спектр (в EtOH, λ_{max} , нм, (lg ϵ)): 290 (3.253). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ , м.д., J/Гц): 1.42 (18H, с, 2 C(CH₃)₃), 1.77 (6H, с, C(CH₃)₂), 5.28 (1H, с, C_{Ar}OH), 7.38 (2H, с, C_{Ar}H), 9.54 (1H, уш.с, N⁺H₂OH), 11.00 (уш.с, 2H, N⁺H₂OH). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц; CDCl₃): 23.7 (C(CH₃)₂), 30.2 (C(CH₃)₃), 34.5 (C(CH₃)₃), 64.6 (C(CH₃)₂), 123.6 (C_{Ar}H), 128.0 (C_{Ar}-CMe₂), 135.5 (C_{Ar}-*t*-Bu), 153.9 (C_{Ar}-OH). Найдено, %: C 64.23 H 9.49; N 4.25; Cl. Вычислено для C₁₇H₃₀ClNO₂, %: C 64.64; H 9.57; Cl 11.22; N 4.43.

ВЫВОДЫ

- 1) Разработан общий метод получения гибридных феноксил-нитроксильных радикалов путем конденсации производного гидроксиламинокетона с различными замещенными 4-формилфенолами в присутствии ацетата аммония с последующим селективным окислением промежуточного 3-имидазолина до 4*H*-имидазол-*N*-оксида и далее до радикала. Выявлены электронные и стерические факторы заместителей в гетероцикле, оказывающее решающее влияние на стабильность ГФНР.
- 2) Проведено всестороннее физико-химическое исследование ГФНР, включающее помимо РСА, методы оптической, ЭПР-, масс-спектроскопии, ЦВА, SQUID-магнетометрию и квантово-химические расчеты, демонстрирующие наличие в гибридных радикалах существенной π -спиновой делокализации, что делает эти объекты пригодными кандидатами в билдинг-блоки для конструирования улучшенных молекулярных магнитных материалов.
- 3) Показано, что 5-(галогенарил)замещенные 4*H*-имидазол-*N*-оксиды являются удобными синтетическими блоками в реакциях палладий-катализируемого кросс-сочетания, приводящим к функциональным производным гибридных монадирадикалов, а также к стабильным дирадикалам гомо- и гетерорядов (содержащим как одинаковые, так и различные парамагнитные ядра).
- 4) Обнаружена реакция необычно легкого декарбонилирования α -бромкетона, 2-бром-1-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)-2-метил-1-пропанона при взаимодействии последнего с нуклеофилами в основно-катализируемых условиях, в результате которой стал возможным синтез дуалистичных спиновых ловушек, содержащих в молекуле пространственно затрудненные фрагменты фенольной и нитронной группировок.
- 5) Разработан удобный способ синтеза алкилароматического 2-гидроксиламинокетона, содержащего стерически затрудненный ди-*трет*-бутилфенольный фрагмент на основе двухстадийного процесса, включающего замещение атома галогена на NO₂ при третичном атоме углерода в альфа-бромкетоне с последующим восстановлением нитрогруппы. Данный метод может быть использован для синтеза других труднодоступных алкилароматических 2-гидроксиламинокетонов.
- 6) Установлено, что антиоксидантная активность исследованных диамагнитных предшественников гибридных радикалов зависит от: а) числа активных центров в молекуле способных реагировать с АФК (активными формами кислорода); б) от структурных факторов и эффективного объема алкильных заместителей в фенольной части молекулы, что делает производные 1-гидрокси-2-(3,5-диалкил-4-гидроксифенил)-2,5-дигидроимидазола более активными, чем известный антиоксидант ионол. Установлено, что экранирование феноксильного фрагмента влияет на стабильность гибридного радикала более выражено, чем природа заместителя в *пара*-положении арильной группы при атоме С-5 гетероцикла.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

- ¹ Winter S. M., Balo A. R., Roberts R. J., Lakin K., Assoud A., Dubeb P. A. and Oakley R. T. Hybrid dithiazolothiadiazinyl radicals; versatile building blocks for magnetic and conductive materials. // Chem. Commun. – 2013. – V. 49. – P. 1603 – 1605.
- ² Decken A., Mailman A., Passmore J., Rautiainen J. M., Schererb W. and Scheidt E.-W. A prototype hybrid 7 π quinone-fused 1,3,2-dithiazolyl radical. // Dalton Trans. – 2011. – V. 40 – P. 868–879.
- ³ Lampp, L., Azarkh, M., Drescher, M., Imming, P. Galvinoxyl radicals: Synthesis of new derivatives, determination of low oxygen contents, and stability studies. // Tetrahedron. – 2019. – V.75. – P. 2737-2747.
- ⁴ Chung, M.-H., Yu, I.F., Liu, Yi-H., Lin, T.-S., Peng, S.-M., Chiu, C.-W. Destabilizing Character of a π -Conjugated Boron Center in Bisphenol Radicals. // Inorg. Chem. – 2018. – V. 57 – P. 11732–11737.
- ⁵ Zeng, Z., Zhang W., Ji, Z., Yin, Z., Wei, J. Magnetically-enhanced electron transfer from immobilized galvinoxyls radicals. // Electrochem. Commun. - 2019. – V. 99. – P. 36–40.
- ⁶ Chi, T., Akkiraju, S., Liang, Z., Tan, Y., Kim, H., Zhao, X., Savoie, B.M., Boudouris, B.W. Design of an n-type low glass transition temperature radical polymer. // Polym. Chem. – 2021. – V. 12.- P. 1448-1457.
- ⁷ Бучаченко А.Л., Вассерман А.М. *Стабильные радикалы. Электронное строение, реакционная способность и применение*. Москва : "Химия", 1973.
- ⁸ Oyaizu, K.; Nishide, H. Polyradicals in Batteries from “Encyclopedia of Radicals in Chemistry, Biology and Materials”, 2012 John Wiley & Sons P. 1-8
- ⁹ Tretyakov, E. V.; Ovcharenko, V. I. The chemistry of nitroxide radicals in the molecular design of magnets // Russ. Chem. Rev. – 2009. – V. 78. – P. 971–1012.
- ¹⁰ Ratera, I.; Veciana, J. Playing with organic radicals as building blocks for functional molecular materials. // Chem. Soc. Rev. - 2012. – V. 41. – P. 303-349.
- ¹¹ Cook C. D., Woodworth R. C. Oxidation of hindered phenols. II. The 2,4,6-tri-t-butylphenoxy radical // J. Am. Chem. Soc. – 1953. – V. 75. – N 21. – P. 6242–6244.
- ¹² Blanchard, H. S. Oxidation of hindered phenols. Preparation of bis(1,3,5-tri-t-butyl-2,5-cyclohexadiene-one) peroxide. // J. Org. Chem. – 1960. –V. – 25. – N 2. – P. 264–266.
- ¹³ Bolon, D. A. A 4-Phenoxyphenoxy radical and an example of hindered aryl ether rotation // J. Am. Chem. Soc. – 1966. – V. 88. – N 3. – P. 3148–3149.
- ¹⁴ Cavill G. W. K., Cole E. R., Gilham P. T., McHugh D. J. Organic oxidation processes. Part I. The oxidation of some methylphenols with lead tetraacetate. // J. Chem. Soc. – 1954. – P. 2785-2788.
- ¹⁵ Wessely F., Metlesics W. Untersuchungen über Chinole. IV. // Monatsh. Chem. – 1954. – V. 85. – N 3. – P. 637-653.
- ¹⁶ Wessely F., Schinzel E. Über die Oxydation von Phenolen mit Diacylperoxyden. I // Monatsh. Chem. – 1953. – V. 84. – N 3. – P. 425-441.

-
- ¹⁷ Wessely F., Schinzel E. // *Monatsh. Chem.* - 1953. – V. 83. – N 5. – P. 969–991.
- ¹⁸ Wessely, F., Sinwel, E. Zur kenntnis von o-Chinolen // *Monatsh. Chem.* -1950. – V. 81. – N 7. – P. 1055-1070.
- ¹⁹ Wessely, F., Swoboda, J., and Guth, V., Über die Bleitetraacetatoxydation von Methoxyphenolen // *Monatsh. Chem.* -1964. – V. 95. – N 3. – P. 49-670.
- ²⁰ Moore R. F. and Waters W. A. Some products formed from phenolic inhibitors during the autoxidation of cumene // *J. Chem. Soc.* – 1954. – P. 243-246.
- ²¹ Bowden K., Reece C. H. Reactions of ferric chloride with o- and p-Cresol // *J. Chem. Soc.* – 1950. – P. 2249.
- ²² Bacon R. G. R., Grime R. and Munro D. J. Oxidation studies. Part I. Metal-catalysed persulphate oxidation of some simple phenols // *J. Chem. Soc.* – 1954. – P. 2275-2280.
- ²³ Cosgrove S. L. and Waters W. A. The oxidation of phenols with the free hydroxyl radical // *J. Chem. Soc.* – 1951. – P. 1726-1730.
- ²⁴ Bacon R. G. R. and Munro D. J. Oxidation by persulphate. Part III. Silver-catalysed oxidation of the six dimethylphenols and of 2,4,6-trimethylphenol // *J. Chem. Soc.* – 1960. – 1339-1344.
- ²⁵ Lindgren, B. O. Dehydrogenation of phenols. I. Dehydrogenation of 2,6-dimethylphenol with silver oxide. // *Acta Chem. Scand.* – 1960. – V. 14. – P. 1203-1210.
- ²⁶ Kaeding, W. W. Oxidation of Phenols with Cupric Salts // *J. Org. Chem.* – V. 28. – N 4. – P. 1063–1067.
- ²⁷ Brackman W. and Havinga E. The oxidation of phenols with copper-amine catalysts and its relation to the mode of action of tyrosinase: I. The catalytic oxidation of monohydric phenols to orthoquinone derivatives // *Rec. Trav. Chim.* – 1955. – V. 74. – N 8. – P. 937 – 955.
- ²⁸ Endres G. F., Hay A. S, and Eustance, J. W. Polymerization by oxidative coupling. V. Catalytic specificity in the copper-amine-catalyzed oxidation of 2,6-dimethylphenol // *J. Org. Chem.* – 1963. – V. 28. – N. 5. – P. 1300–1305.
- ²⁹ Finkbeiner H., Hay A. S., Blanchard H. S. Polymerization by oxidative coupling. the function of copper in the oxidation of 2,6-dimethylphenol // *J. Org. Chem.* – 1966. – V. 31. – N. 2. – P. 549–555.
- ³⁰ Becker, H. D. Quinone dehydrogenation. I. The oxidation of monohydric phenols. // *J. Org. Chem.* - 1965. – V. 30. – N 4. – P. 982 – 989.
- ³¹ Musso H. Über Phenol-Oxydationen. // *Angew. Chem.* – 1963. – V. 75. –N 20. – P. 965 - 977.
- ³² Scott A. Oxidative coupling of phenolic compounds // *I. Q. Rev. Chem. Soc.* – 1965. – V. 19. – N 1. – P. 1-35.
- ³³ Muller, E., Gunter, F., Scheffler, K., Ziemek, P. and Rieker, A. Stabile orthoSemichinonsalze. // *Liebigs Ann. Chem.* – 1965. – B. 688. – S. 134 – 137.

-
- ³⁴ Matsuura, T. The photochemical transformation of some p-quinol ethers // *Bull. Chem. Soc. Jpn.* – 1964. – V. 37. – N 4. – P. 564 – 568.
- ³⁵ Land E. J., and Porter G. Primary photochemical processes in aromatic molecules. Part 7.—Spectra and kinetics of some phenoxyl derivatives // *Trans. Faraday Soc.* – 1963. –V. 59. – P. 2016-2026.
- ³⁶ Penketh, G. E. The Oxidation Potentials of Phenolic and Amino Antioxidants. // *J. Appl. Chem.* – 1957. – V. 7. – P. 512 - 514.
- ³⁷ Coppinger G. M. A stable phenoxyradical inert to oxygen // *J. Am. Chem. Soc.* – 1957. – V. 79. – P. 501-502.
- ³⁸ Kharasch M.S., Joshi B.S. Reactions of hindered phenols. I. Reactions of 4,4'-dihydroxy-3,5,3',5'-tetra-tert-butyl diphenylmethane. // *J. Org. Chem.* – 1957. – V. 22. – P. 1435–1438.
- ³⁹ Yang N. C, Castro A. J. Synthesis of a stable biradical. // *J. Am. Chem. Soc.* – 1960. – V. 82. – N 23. – P. 6208.
- ⁴⁰ Kearns D., Ehrenson S. LCAO MO Theory of an Organic Biradical with a Probable Triplet Ground State // *J. Am. Chem. Soc.* – 1962. – V. 84.– P. 739 – 742.
- ⁴¹ Mukai K., Mishina T., and Ishizu K. ESR studies of Yang's biradical. // *J. Chem. Phys.* – 1977. – V. 66. – N 4. – P. 1680 – 1684.
- ⁴² Chandross E. A. Bisgalvinoxyl a Stable Triplet // *J. Am. Chem. Soc.* – 1964. – V. 86. – N 6. – P. 1263-1264.
- ⁴³ Mukai K., Iida N., Kumamoto Y., Kohama H., Ishizu K. ESR studies of the alkali metal complexes of galvinoxyl-labeled-benzo-15-crown-5. // *Chem. Lett.* – 1980. – V. 9. – N 6. - P. 613 – 616.
- ⁴⁴ Ungaro R., Haj B. E., and Smid J. Substituent effects on the stability of cation complexes of 4'-substituted monobenzo crown ethers. // *J. Am. Chem. Soc.* – 1976. – V. 98. – N 17. – P. 5198 - 5202.
- ⁴⁵ Mukai K., Tanii M., Yurugi Y., Tajima K., Ishizu K. Spin label investigation of crown ether. Complex formation between the veratrole analogue of phenoxyl-labeled benzo-15-crown-5 and alkali and alkaline earth metal salts in frozen solution. // *Bull. Chem. Soc. Jpn.* – 1985. – V. 58. – P. 322-325.
- ⁴⁶ Morita Y., Ueda A., Nishida S., Fukui K, Ise T., Shiomi D., Sato K., Takui T., and Nakasuji K. Curved aromaticity of a corannulene-based neutral radical: crystal structure and 3D unbalanced delocalization of spin. // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2008. –V. 47. – N 11. – P. 2035 –2038.
- ⁴⁷ Ueda A.; Nishida S.; Fukui K.; Ise T.; Shiomi D.; Sato K.; Takui T.; Nakasuji K.; Morita Y. Three-dimensional intramolecular exchange interaction in a curved and nonalternant p-conjugated system: corannulene with two phenoxyl radicals. // *Angew. Chem. Int. Ed.* -2010. – V. 49. – N 9.- P. 1678 – 1682.
- ⁴⁸ Modarelli D. A.; Rossitto, F. C.; Lahti, P. M. Convenient unimolecular sources of aryloxy radicals I - aryloxyoxalyl chlorides. // *Tetrahedron Lett.* – 1989. – V. 30 – P. 4473 – 4476.

-
- ⁴⁹ Müller E., Schick A. and Scheffler K. Über Sauerstoffradikale, XI. Das 4-Phenyl-2.6-di-tert.-butylphenoxy(1). // Chem. Ber. – 1959. – V. 92. – N 2. – P. 474 - 482.
- ⁵⁰ Rebmann A., Zhou J, Schuler P., Rieker A. and Stegmann H. B. Synthesis of two novel para-extended bisaroxyls and characterization of their triplet spin states. // J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2. – 1997. – V. 9. – P. 1615 – 1617.
- ⁵¹ Chern, Y. T., Ju, M. H. Conformation of Polyimide Backbone Structures for Determination of the Pretilt Angle of Liquid Crystals. // Macromol. – 2009. – V. 42. – N 1. – P. 169 -179.
- ⁵² Porter T. R., Kaminsky W., and Mayer J. M. Preparation, Structural Characterization, and Thermochemistry of an Isolable 4-Arylphenoxy Radical. // J. Org. Chem. – 2014. – V. 79. – 20. P. 9451–9454.
- ⁵³ Liao Y., Xie C., Lahti P. M., Weber R. T., Jiang J. and Barr D. P. 3,5-Di-tert-butyl-3'-(N-tert-butyl-N-aminoxy)-4-oxybiphenyl: A Heterospin Diradical with Temperature Dependent Behavior. // J. Org. Chem. – 1999. – V. 64. – N 14. – P. 5176-5182.
- ⁵⁴ Kothe G. Nowak C. Denkel K. H. Ohmes, E. Zimmermann H. New Aroxylys : Mono-, Di-, and Triradicals. Detection of a Triplet State. // Angew. Chem., Int. Ed. – 1970. – V. 9. – P. 520 – 521.
- ⁵⁵ Modarelli D. A., Rossitto F. C., Lahti P. M. Convenient unimolecular sources of aryloxy radicals. 1. Aryloxyoxalyl chlorides. // Tetrahedron Letters. – 1989. – V. 30 - P. 4473 – 4476.
- ⁵⁶ Nishide H., Doi R., Oyaizu K. and Tsuchida E. Electrochemical and Ferromagnetic Couplings in 4,4'4''-(1,3,5-Benzenetriyl)tris(phenoxy) Radical Formation. // J. Org. Chem. – 2001. – V. 66. – N 5. – P. 1680–1685.
- ⁵⁷ Mukai K., Tamaki T., Kawasaki S., Nagaoka S.I. Anomalous magnetic property of crystalline m-phenylenebis-(galvinoxyl) biradical. An evidence for the strong ferromagnetic intermolecular interaction in biradical crystal. // Mol. Cryst. Liq. Cryst. – 1993. - V. 233. P. 1-8
- ⁵⁸ Mtiller E. and Ley K. Über ein stabiles Sauerstoffradikal, das 2.4.6-Tri-tert.-butyl-phenoxy(1), I. Mitteil. // Chem. Ber.-1954. - V. 87. – N 6. – P. 922-934.
- ⁵⁹ Kirste B., Willigen H. V., Kurreck H., Moebius K., Plato M., Biehl R. ENDOR of organic triplet- and quartet-state molecules in liquid solutions and in rigid media. // J. Am. Chem. Soc. – 1978. – V. 100. – N 24 – P. 7505-7508.
- ⁶⁰ Mukai T., Tamaki T. ESR studies of the g- and D-tensor values of stable p- and m-phenylenebis(galvinoxyl) biradicals. // Bull. Chem. Soc. Jpn. – 1977. – V. 50. – N 5. – P. 1239-1241.
- ⁶¹ Gierke, W., Harrer, W., Kirste, B., Kurreck, H. and Reusch, J. Über Galvinole und Galvinoxyle, II EPR-HFS- und elektronen-spektroskopische Untersuchung von Galvinoxyl-Mehrspinsystemen. On Galvinols and Galvinoxyls, II. EPR and Electronic Absorption Spectra of Oligo Galvinoxyl Radicals in Solution. // Z. Naturforsch., B: Anorg. Chem., Org. Chem. – 1976. – V. 31. – P. 965-973.
- ⁶² D. A. Modarelli and P. M. Lahti. Solid-State Photochemical Generation of a Very Stable Phenoxy

Phenoxyl Radical Pair // *J. Am. Chem. Soc.* – 1991.-V. **114** - **P.** 6329 – 6330.

⁶³P. M. Lahti, D. A. Modarelli, F. C. Rossitto, A. L. Inceli, A. S. Ichimura, and S. Ivatury. Aryl oxalate derivatives as convenient precursors for generation of aryloxy radicals // *J. Org. Chem.* – 1996. – V. 61. – № 5. - P. 1730 - 1738.

⁶⁴R. Kalgutkar, A. S. Ionkin, L. D. Quin, and P. M. Lahti. Convenient Unimolecular Sources of Aryloxy Radicals. 3. Photolysis of Bis(aryloxy)phosphine Azides // *Tetrahedron Lett.* – 1994. – V. 35.- № 23. - P. 3889-3892 .

⁶⁵Togo Y., Nakamura N., and Iwamura H. Synthesis and Photolysis of N-(Phenoxycarbonyloxy)-2-thiopyridone Derivatives. A New Unimolecular Route to Quantitative Generation of Phenoxyl Radicals. // *Chem. Lett.* – 1991. – P. 1201-1204.

⁶⁶Takahashi M., Nasu Y., Nishide H. Polyphenoxyl radical photochemically generated from the oxalate derivative of poly(1,2-phenylenevinylene). // *Polym. J.* – 1999. – V. 31. – N 2. – P. 203-205.

⁶⁷Fukuzaki E., Takahashi N., Imai S., Nishide H. and Rajca A. Synthesis of dendritic, non-Kekule and nondisjoint-type triphenylmethanes terminated with Galvinoxyl Radicals. // *Polym. J.*- 2005. – V. 37 - N 4. – P. 284 – 293.

⁶⁸Wautelet P.; Turek P.; Le Moigne J. Synthesis of Phenyl Ethynylene Coupled Biradicals and Polyradicals Based on Galvinoxyl. // *Synthesis.* – 2002. – V. 9. – P. 1286–1292.

⁶⁹Miura Y., Yamano E., Miyazawa A. and Tashiro M. Exceptionally persistent and oxygen-insensitive 2,7-di-tert-butylpyren-1-oxyl radical: synthesis, dimerization, EPR and ENDOR spectra. // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2.* – 1996. – V. 3. – P. 359-364.

⁷⁰. Morita Y, Ohba T., Haneda N., Maki S., Kawai J., Hatanaka K., Sato K., Shiomi D., Takui T., Nakasuji K. New persistent radicals: synthesis and electronic spin structure of 2,5-di-tert-butyl-6-oxophenalenoxyl derivatives. // *J. Am. Chem. Soc.* - 2000. - V. 122. - N`19. - P. 4825 – 4826.

⁷¹Nishida S., Morita Y., Fukui K., Sato K., Shiomi D., Takui T., Nakasuji K. Spin Transfer and Solvato-/Thermochromism Induced by Intramolecular Electron Transfer in a Purely Organic Open-Shell System // *Angew. Chem. Int. Ed.* - 2005. -V. 44. - N 44. - P. 7277 –7280.

⁷²Nishida S1, Fukui K, Morita Y. Hydrogen-bonding effect on spin-center transfer of tetrathiafulvalene-linked 6-oxophenalenoxyl evaluated using temperature-dependent cyclic voltammetry and theoretical calculations. // *Chem Asian J.* - 2014. -V. 9. - N 2 - P. 500-505.

⁷³Xie C., Lahti P. M. Highly stabilized phenoxyl radicals with hydrogen-bonding capability // *Tetrahedron Lett.* – 1999. – V. 40. – N 23. – P. 4305 – 4308.

⁷⁴Xie C., Lahti P. M. and George C. Modulating spin delocalization in phenoxyl radicals conjugated with heterocycles. // *Org. Lett.* – 2000.- V. 2. – N 22. – P. 3417-3420.

⁷⁵Satoh Y.; Shi C. An Efficient Synthesis of 4-Aryl-2,6-di-tert-butylphenols by a Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reaction. // *Synthesis.* – 1994. – V. 11. – P. 1146-1148.

-
- ⁷⁶Benisvy L., Bittl R., Bothe E., Garner C. D., McMaster J., Ross S., Teutloff C., and Neese F. Phenoxyl radicals hydrogen-bonded to imidazolium: analogues of tyrosyl D. of photosystem II: high-field EPR and DFT studies. // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2005. – V. 44. – N 33.- P. 5314 –5317.
- ⁷⁷Maki T., Araki Y., Ishida Y., Onomura O., and Matsumura Y. Construction of persistent phenoxyl radical with intramolecular hydrogen bonding. // *J. Am. Chem. Soc.* – 2001. – V. 123. – N 14. – P. 3371 – 3372.
- ⁷⁸Rhile I. J. and Mayer J. M. One-electron oxidation of a hydrogen-bonded phenol occurs by concerted proton-coupled electron transfer. // *J. Am. Chem. Soc.* – 2004. – V. 126. – N 40. – P. 12718 – 12719.
- ⁷⁹Thomas F., Jarjayes O., Jamet H., Hamman S., Saint-Aman E., Duboc C. and Pierre J.-L. How single and bifurcated hydrogen bonds influence proton-migration rate constants, redox, and electronic properties of phenoxyl radicals. // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2004. – V. 43. – N 5. - P.594 –597.
- ⁸⁰Rhile I. J. and Mayer J. M. Comments on “How Single and Bifurcated Hydrogen Bonds Influence Proton-Migration Rate Constants, Redox, and Electronic Properties of Phenoxyl Radicals”. // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2005. – V. 44. – N 11. –P. 1598 –1599.
- ⁸¹Yamashita H., Ikezawa T., Kobayashi Y. and Abe J. Photochromic phenoxyl-imidazolyl radical complexes with decoloration rates from tens of nanoseconds to seconds. // *J. Am. Chem. Soc.* - 2015. – V. 137. – N 15. – P. 4952–4955.
- ⁸²Ikezawa T., Mutoh K., Kobayashia Y. and Abe J. Thiophene-substituted phenoxyl-imidazolyl radical complexes with high photosensitivity. // *Chem. Commun.* - 2016. - V. 52. - P. 2465-2468.
- ⁸³Ishiguro K., Ozaki M., Kamekura Y., Sekine N., Sawaki Y. Preparation and property of 2-(3',5'-di-tertbutylphenyl-4'-oxyl)-4,4,5,5-tetramethyl-4,5-dihydro-1H-imidazole-3-oxid-1-oxyl. // *Mol. Cryst. Liq. Cryst.* – 1997. – V. 306. – P. 75-80.
- ⁸⁴Ishiguro K., Ozaki M., Sekine N. and Sawaki Y. Acid-base equilibrium between phenoxyl-nitronyl nitroxide biradical and closed-shell cation. A magnetic pH Sensor. // *J. Am. Chem. Soc.* – 1997. – V 119 – N 15 – P. 3625-3626.
- ⁸⁵Milgrom L. R. The facile aerial oxidation of a porphyrin. // *Tetrahedron.* – 1983. – V. 39. – N 23. – P. 3895-3898.
- ⁸⁶Milgrom, L. R.; Flitter, W. D. Facile aerial oxidation of a porphyrin. Part 8. Decay of radical formed during the aerial oxidation of meso-tetrakis(3,5-di-t-butyl-4-hydroxyphenyl)porphyrin. // *Tetrahedron.* – 1991 – V. 47. – N 36. – 7683-7688.
- ⁸⁷Muller E., Ley K., Scheffler K. and Mayer R. Über Sauerstoff-Radikale, X. Paramagnetische Elektronenresonanz (EPR)-Untersuchungen an Sauerstoffradikalen. // *Chem. Ber.* – 1958. – V. 91. – N 12. – P. 2682–2692.

-
- ⁸⁸ Rubezhov A. Z., Milaeva E. R., Prokof'ev A. I., Karsanov I. V., Okhlobystin O. Yu. Conversion of 4-hydroxy-3,5-di-tert-butylbenzonitrile to palladium and rhodium complexes // *Bull. Acad. Sci. USSR, Div. chem. Sci.* – 1984. – V. 33. - N 5. - P 1049–1052.
- ⁸⁹ Lahti P. M., Liao Y., Julier M., Palacio F. s-Triazine as an exchange linker in organic high-spin molecules // *Synthetic Metals.* – 2011. – V. 122. – P.485–493.
- ⁹⁰ Coppinger G.M. A stable phenoxy radical inert to oxygen. // *Tetrahedron.* – 1962. – V. 18. – N 1. – P. 61-65.
- ⁹¹ Majzlík P., Omelka L., Superatová R. and Holubcová P. Spin Trapping of Radical Intermediates Generated by the Oxidation of Substituted 4-Methylphenols. // *Helvetica Chimica Acta.* – 2011. V. 94. – N 7. – P. 1260 – 1268.
- ⁹² Bonanno N. M., Lough A. J., Prosser K. E., Walsby C. J., Poddutoorid P. K. and Lemaire M. T. A stable open-shell redox active ditopic ligand. // *Dalton Trans.* – 2016. – V.45. – N13. – P. 5460-5463
- ⁹³ Deckert-Gaudig T., Hünig S., Dormann E. and Kelemen M.T. 1,3,5-Tris[(2-hydroxy-3,5-diphenyl)phenyl]benzene and its phenoxyl radicals. // *Eur. J. Org. Chem.* – 2001. – V. 8. – P. 1563-1567.
- ⁹⁴ Levin P. P.; Khudyakov I. V. Kuz'min, V. A.; Hageman H. J. Jonge C.R. Flash photolysis study of phenyl-substituted phenols, quinones, and corresponding free radicals. Part 3. Intermediates in the photolysis of phenyl-substituted phenols. // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2.* – 1981. – V 9. – P. 1237 – 1239.
- ⁹⁵ Morozov, D.A., Kirilyuk, I.A., Komarov, D.A., Goti, A., Bagryanskaya, I.Y., Kuratieva, N.V., Grigor'ev, I.A. Synthesis of a Chiral C2-Symmetric Sterically Hindered Pyrrolidine Nitroxide Radical via Combined Iterative Nucleophilic Additions and Intramolecular 1,3- Dipolar Cycloadditions to Cyclic Nitrones. // *J. Org. Chem.* – 2012.- V. 77.- P. 10688-10698.
- ⁹⁶ Kirilyuk, I.A., Polienko, Y.F., Krumkacheva, O.A., Strizhakov, R.K., Gatilov, Y.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. – P. 8016 – 8027.
- ⁹⁷ Meneguzzo, E., Norcini, G., Li Bassi, G. Process for the preparation of aromatic alpha-hydroxy ketones. // Patent WO 2009135895.
- ⁹⁸ Dombrovskii, A. V.; Shevchuk, M. I.; Kravets, V. P. *Zh. Obshch. Khim.* 1962 32, 2278; *Chem. Abstr.* 1963, 58, 7857.
- ⁹⁹ Krasnikov, P. E.; Osyanin, V. A.; Osipov, D. V.; Klimochkin, Y. N. Reaction of nitroso chlorides of the adamantane series with nucleophiles. *Russ. Chem. Bull.* **2015**, 64, 2454-2458.
- ¹⁰⁰ Gnichtel, H.; Schuster, K.-E. The Chemistry of Amino Oximes, XI. The Synthesis of 2-Oxo-3-imidazoline 3-Oxides and Their Prototropy. *Chem. Ber.* **1978**, 111, 1171-1179.

- ¹⁰¹ Larramona H., The action of ammonia on ketones with a chloro-substituted alpha tertiary carbon atom. // *Compt. rend.* – 1951 – V. 232. – P. 849 – 851
- ¹⁰² Sun X. W., Wang W., Xu M.H., Lin G.Q. Samarium diiodide-promoted electrophilic amination of ketone enolates: efficient synthesis of quaternary carbon-containing α -aminated ketones. // *Tetrahedron Lett.* – 2008. – V. 49. – P. 5807–5809.
- ¹⁰³ Grigor'ev I.A., Volodarsky L.B., Starichenko V. F., Shchukin G.I., Kirilyuk I.A. Route to stable nitroxides with alkoxy groups at α - carbon - the derivatives of 2- and 3-imidazolines. // *Tetrahedron Lett.* – 1985 – V. 41. – P. 5085-5088.
- ¹⁰⁴ I. A. Grigor'ev, I. A. Kirilyuk, V. F. Starichenko, and L. B. Volodarskii OXIDATIVE ALKOXYLATION OF 4H-IMIDAZOLE N-OXIDES AS A NEW METHOD OF SYNTHESIS OF STABLE NITROXYL RADICALS OF THE 2- AND 3-IMIDAZOLINE SERIES WITH ALKOXY GROUPS AT THE α -CARBON ATOM OF THE RADICAL CENTER // *Russ. Chem. Bull.* – 1989.- P. 1488-1494.
- ¹⁰⁵ Ishiguro, K., Ozaki, M., Sekine, N., Sawaki, Y. Acid-Base Equilibrium between Phenoxy-Nitronyl Nitroxide Biradical and Closed-Shell Cation. A Magnetic pH Sensor // *J. Am. Chem. Soc.* -1997.- V. 119. – P. 3625-3626.
- ¹⁰⁶ Kirilyuk I. A., Morozov D. A., Tabatchikova Yu. S., Medvedev V. S., Lebedev A. V., Romanenko G. V., Rybalova T. V., and Grigor'ev I. A. Synthesis of 4*H* –imidazole – 5 – carbaldoxime – 3 – oxides and 4 – H – imidazole – 5 – carbonitrile 3 – oxides. // *Russ.Chem.Bull., Int.Ed.* – 2008. – V. 57. – N. 7. – P. 1516 – 1533.
- ¹⁰⁷ Kirilyuk I. A., Morozov D. A., Tabatchikova Yu. S., Medvedev V. S., Lebedev A. V., Romanenko G. V., Rybalova T. V., and Grigor'ev I. A. Synthesis of 4*H* –imidazole – 5 – carbaldoxime – 3 – oxides and 4 – H – imidazole – 5 – carbonitrile 3 – oxides. // *Russ.Chem.Bull., Int.Ed.* – 2008. – V. 57. – N. 7. – P. 1516 – 1533.
- ¹⁰⁸ Ratera, I. and Veciana, J. Playing with organic radicals as building blocks for functional molecular materials. // *Chem. Soc. Rev.* – 2012. – V. 41. – P. 303–349.
- ¹⁰⁹ Kobayashi Y., Terauchi T., Sumi S., Matsushita Y. Carrier generation and electronic properties of a single-component pure organic metal // *Nature Materials.* – 2017. – V. 16. - P. 109 – 114.
- ¹¹⁰ Beale T. M., Myers R. M., Shearman J. W., Charnock-Jones D. S., Brenton J. D., Gergelyd F. V., Leya S. V. Antivascular and anticancer activity of dihalogenated A-ring analogues of combretastatin A-4 // *Med. Chem. Commun.* – 2010 – V.1 – P. 202–208.
- ¹¹¹ Manchand P. S., Belica P. S., Wong H. S. Synthesis of 3,4,5-Trimethoxybenzaldehyde. // *Synth. Commun.* – 1990. – V. 20. – P. 2659 – 2666.
- ¹¹² Griller D., Ingold K. U. Persistent carbon-centered radicals. // *Acc. Chem. Res.* – 1976. – V. 9. – P. 13 – 19.
- ¹¹³ Anderson A. A., Goetzen T., Shackelford S. A., Tsank S. A. Convenient One-Step Synthesis of 2-hydroxy-1,3,5-benzenetricarbaldehyde. // *Synthetic Commun.* – 2000 – V. 30. – P. 3227 – 3232.

- ¹¹⁴ Grigor'ev I. A., Kirilyuk I. A., Volodarskii L. NMR spectra of cyclic nitrones. 4. Synthesis and ¹³C NMR spectra of 4H-imidazole N-oxides and N,N-dioxides. // Chem. Heterocycl. Compds. – 1988. – V. 12. – P. 1355-1362.
- ¹¹⁵ Tretyakov E. V., Ovcharenko V. I. The chemistry of nitroxide radicals in the molecular design of magnets. // RUSS CHEM REV. – 2009. – V. 78. – 971 – 1012.
- ¹¹⁶ Dulog, L. and Kim, J.S. A stable triradical compound and its unusual magnetic properties. // Angew. Chem. Int. Ed. – 1990. – V. 29. – P. 415-417.
- ¹¹⁷ Ten, Y.; Rybalova, T.; Stass, D.; Mazhukin, D. 2,4,6-Triformylphenol as a Reliable Scaffold for Synthesis of Perspective Multi-Spin Imidazoline Radicals. // Abstr. of 9th Japanese-Russian Workshop on “Open Shell Compounds and Molecular Spin Devices”. – 2015. – Awaji Island, Hyogo, Japan, 9-11 November. – P. XX.
- ¹¹⁸ Amitina S.A., Zaytseva E.V., Dmitrieva N.A., Lomanovich A.V., Kandalintseva N.V., Ten Yu.A., Artamonov I.A., Markov A.F., Mazhukin D.G. 5-Aryl-2-(3,5-dialkyl-4-hydroxyphenyl)-4,4-dimethyl-4H-imidazole 3-oxides and their redox species: how antioxidant activity of 1-hydroxy-2,5-dihydro-1H-imidazoles correlates with the stability of hybrid phenoxyl-nitroxides. // Molecules – 2020 – V.25. – 3118
- ¹¹⁹ Ten, Y.; Amitina, S.; Bogomyakov, A.; Gatilov, Y.; Lomanovich, A.; Grigor'ev, I.; Mazhukin, D. // *Book of Abstr. of 14-th Int. Conf. on Molecule-based Magnets*, Saint Petersburg, Russia, **2014**, P-773. http://www.icmm-2014.org/Abstracts_Final.pdf
- ¹²⁰ Nishida, S.; Morita, Y.; Fukui, K.; Sato, K.; Shiomi, D.; Takui, T.; Nakasuji, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7277. (об электроактивных диадах на основе TTF и диоксофеналенила)
- ¹²¹ Guasch, J.; Grisanti, L.; Lloveras, L.; Vidal-Gancedo, J.; Souto, M.; Morales, D. C.; Vilaseca, M.; Sissa, C.; Painelli, A.; Ratera, I.; Rovira, C.; Veciana, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 11024. (первая диада на основе тритила и TTF)
- ¹²² Souto, M.; Lloveras, V.; Vela, S.; Fumanal, M.; Ratera, I.; Veciana, J. *J. Phys. Chem. Lett.* **2016**, *7*, 2234. (об электроактивной триаде на основе тритилов и TTF)
- ¹²³ Vela, S.; Souto, M.; Ratera, I.; Rovira, C.; Veciana, J. *J. Phys. Chem. A* **2016**, *120*, 10297. (о компьютерном моделировании диады TPM и TTF, в частности, о влиянии электронной структуры на кристаллическую структуру)
- ¹²⁴ Chalkov, N. O.; Cherkasov, V. K.; Abakumov, G. A.; Romanenko, G. V.; Ketkov, S. Y.; Smolyaninov, I. V.; Starikov, A. G.; Kuropatov, V. A. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 4571. (о-хинон расширенный тетратиофульвален хинон – триада как редокс-амфотерный лиганд)
- ¹²⁵ Chalkov, N. O.; Cherkasov, V. K.; Abakumov, G. A.; Starikov, A. G.; Kuropatov, V. A. *Beilst. J. Org. Chem.* **2016**, *12*, 2450. (ЭПР-изучение расширенной триады о-хинон тетратиофульвален хинон)

- ¹²⁶ Souto, M.; Rovira, C.; Ratera, I.; Veciana, J. *CrystEngComm*. **2017**, 19, 197. (TTF-третил диада: от молекулярных переключателей в растворе к однокомпонентным радикальным проводникам шт solid state)
- ¹²⁷ Nishida, S. Morita, Y. Fukui, K., Sato, K., Shiomi, D., Takui, T., Nakasuji, K. Spin transfer and solvato-thermochromism induced by intramolecular electron transfer in a purely organic open-shell system // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2005 – V. 44 – P. 7277 – 7280.
- ¹²⁸ Chalkov N.O., Cherkasov V. K., Abakumov G. A., Romanenko G. V., Ketkov S. Yu., Smolyaninov I. V., Starikov A. G., Kuropatov V. A. Compactly Fused o-quinone-extended tetrathiafulvalene-o-quinone triad – a redox-amphoteric ligand // *Eur. J. Org. Chem.* – 2014. – P. 4571–4576.
- ¹²⁹ M. Souto, V. Lloveras, S. Vela, M. Fumanal, I. Ratera and J. Veciana, *J. Phys.Chem. Lett.*, 2016, 7, 2234
- ¹³⁰ Oka, H.; Tamura, T.; Miura, Y.; Teki, Y. *J. Mater. Chem.*, **1999**, 9, 1227. (впервые о реакции Сузуки на фенил-трет-бутил нитроксильном радикале (его амино- предшественнике) для получения моно- и полирадикалов)
- ¹³¹ Oka, H.; Tamura, T.; Miura, Y.; Teki, Y. *J. Mater. Chem.*, **2001**, 11, 1364. (о реакции Сузуки с 1,2,3,4-тетрагидрохинолиновым и 2,4-дигидробензо[d][1,3]оксазиновым нитроксильным радикалами (его амино- предшественниками) для получения моно- и полимерных радикалов)
- ¹³² Oka, H.; Kouno, H.; Tanaka, H. *J. Mater. Chem.*, **2007**, 17, 1209. (о реакции Сузуки с 9,10-дигидроакридиновым нитроксильным радикалом (его амино- предшественником) для получения моно- и полимерных радикалов)
- ¹³³ Constantinides, C. P.; Koutentis, P.A.; Loizou, G. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, 9, 3122. (первый пример реакции кросс-сочетания, включая Сузуки, на триазинильном (Блаттера) радикале)
- ¹³⁴ Takahashi, Y.; Miura, Y.; Yoshioka, N. *Chem. Lett.* **2014**, 43, 1236. (о реакции Сузуки на радикале Блаттера с циклической триолборатной солью в качестве борорганики)
- ¹³⁵ Bodzioch, A.; Zheng, M.; Kaszynski, P.; Utecht, G. *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 7294. (о реакции Сузуки на радикале Блаттера)
- ¹³⁶ Miura, Y.; Ooshima, S.; Yoshioka, N. *Book of Abstr. of the 9-th Japanese-Russian Int. Workshop Conf. on Open Shell Compounds and Molecular Spin Devices*, Awaji Island, Hyogo, Japan, **2015**, 31. (о реакции Сузуки на 3-оксовердазильном радикале с триолборатной солью в качестве борорганики)
- ¹³⁷ Fairfull-Smith, K. E.; Bottle, S. E. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 5391. (о реакции Сузуки на изоиндолиновом нитроксиде)
- ¹³⁸ Stroh, C.; Mayor, M.; Hänisch, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 3697. (впервые о реакции Сузуки на НИТРОНИЛ-нитроксильном радикале Ульмана)
- ¹³⁹ Ten, Y.A.; Salnikov, O. G.; Amitina, S.A.; Stass, D.V.; Rybalova, T.V.; Kazantsev, M.S.; Bogomyakov, A.S.; Mostovich, E.A.; Mazhukin, D.G. The Suzuki–Miyaura reaction as a tool for modification of phenoxyl-nitroxyl radicals of the 4H-imidazole N-oxide series. // *RSC Adv.* – **2018**. – V. 8. – P. 26099–26107.

- ¹⁴⁰ Yu, M.; Tang, R.-Y.; Li, J.-H. *Tetrahedron* **2009**, 65, 3409. (Pd-катализируемый вариант реакции Ульмана для получения биариллов)
- ¹⁴¹ Han, F. S.; Higuchi, M.; Kurth, D. G. *Org. Lett.* **2007**, 9, 559. (одноколбовый синтез самокросс-сочетания галоген-терпиридинов в димерные продукты через промежуточное образование диоксаборольного производного))
- ¹⁴² Günther, H. *NMR Spectroscopy: basic principles, concepts, and applications in chemistry*; Wiley-VCH: Weinheim, **2013**, p. 67. (о протонировании кетонов при съемке спектров в трифторуксусной кислоте)
- ¹⁴³ Allen, M.; Roberts, J. D. *Can. J. Chem.* **1981**, 59, 451. (о протонировании ТФУК разных иминов, оксимов и др.)
- ¹⁴⁴ Grigor'ev, I.A.; Mamatyuk, V. I.; Shchukin, G. I.; Martin, V. V.; Volodarskii, L. B. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1986**, 861. [*Khim. Geterotsikl. Soedin.* **1986**, 1065.] (о протонировании, в том числе и в ТФУК нитронов 3-имидазолина)
- ¹⁴⁵ Amitina S.A., Zaytseva E.V., Dmitrieva N.A., Lomanovich A.V., Kandalintseva N.V., Ten Yu.A., Artamonov I.A., Markov A.F., Mazhukin D.G. 5-Aryl-2-(3,5-dialkyl-4-hydroxyphenyl)-4,4-dimethyl-4H-imidazole 3-oxides and their redox species: how antioxidant activity of 1-hydroxy-2,5-dihydro-1H-imidazoles correlates with the stability of hybrid phenoxy-nitroxides // *Molecules* - 2020 - V.25 - P 3118.
- ¹⁴⁶ Cordovilla, C.; Bartolome, C.; Martínez-Ilarduya, J. M.; Espinet, P. *ACS Catal.* **2015**, 5, 3040. (обзор по последним данным по механизму и применению реакции Стилле)
- ¹⁴⁷ Espinet, P.; Echavarren, A. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, 43, 4704. (обзор по механизму и применению реакции Стилле).
- ¹⁴⁸ Stille, J. K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1986**, 25, 508. (авторский обзор своей реакции)
- ¹⁴⁹ Pouliot, J.-R. ; Grenier, F.; Blaskovits, J. T.; Beaupre, S.; Leclerc, M. *Chem. Rev.* **2016**, 116, 14225. (обзор последних достижений прямого арилирования донорных гетероциклов, особенно в применении к синтезу полимеров)
- ¹⁵⁰ Chuentragool P., Vongnam K., Rashatasakhon P., Sukwattansinitt M., Wacharasindhu S. Calcium carbide as a cost-effective starting material for symmetrical diarylethynes via Pd-catalyzed coupling reaction // *Tetrahedron*. – 2011. – V. 67. – P. 8177 – 8182.
- ¹⁵¹ Rausch R., Schmidt D., Bialas D., Krummenacher I., Braunschweig H., Würthner F. Stable organic (bi)radicals by delocalization of spin density into the electron-poor chromophore core of Isoindigo. // *Chem. Eur. J.* – 2018. – V. 24. – P. 3420–3424.
- ¹⁵² Nara, S.J., Valgimigli, L., Pedulli, G.F., Pratt, D.A. Tyrosine Analogues for Probing Proton-Coupled Electron Transfer Processes in Peptides and Proteins. // *J. Am. Chem. Soc.* – 2010. - V. 132. - # 2. – P. 863–872.
- ¹⁵³ Toshimitsu, S., Shima, K., Mutoh, K., Kobayashi, Y., Abe, J. Rational Molecular Designs for Controlling Photochromism Involving Thermally-Activated Valence Isomerization of Phenoxy-Imidazolyl Radical Complexes. // *ChemPhotoChem*. – 2019. – V. 3. - # 6. – P. 487-494.

-
- ¹⁵⁴ Ovchinnikov, A. A. Multiplicity of the ground state of large alternant organic molecules with conjugated bonds. // *Theor. Chim. Acta.* – 1978. – V. 47. – P. 297 - 304.
- ¹⁵⁵ Rausch, R., Schmidt, D., Bialas, D., Krummenacher, I., Braunschweig, H., Werthner F. Stable Organic (Bi)Radicals by Delocalization of Spin Density into the Electron-Poor Chromophore Core of Isoindigo. // *Chem. Eur. J.* – 2018. – V. 24. – P. 3420 – 3424.
- ¹⁵⁶ Tanimoto R., Suzuki S., Kozaki M., K. Okada Nitronyl nitroxide as a coupling partner: Pd-mediated cross-coupling of (nitronyl nitroxide-2-ido)(triphenylphosphine)gold(I) with aryl halides // *Chem. Lett.* – 2014 – V.43 – P. 678 – 680.
- ¹⁵⁷ Pacifici, J. G.; Browning, H. L. Jr. α -(3,5-Di-*tert*-butyl-4-hydroxyphenyl)-*N*-*tert*-butylnitrone. A Novel Probe for Radical Detection and Identification. // *J. Am. Chem. Soc.* -1970. – V. 92. – P. 5231-5233.
- ¹⁵⁸ Polonski T, Chimiak A. Nitrones as Intermediates in the Synthesis of *N*-Hydroxyamino Acid Esters. // *J. Org. Chem.* -1976.- V. 41. - P. 2092-2095.
- ¹⁵⁹ Allouch A., Roubaud V., Lauricella R., Bouteiller J.-C., Tuccio B. Preparation and use as spin trapping agents of new ester-nitrones. // *Org. Biomol. Chem.* - 2003.- V. 1.- P. 593-598.
- ¹⁶⁰ Portnykh N. V., Volod'kin A. A., Ershov, V. V. A method was developed for the synthesis of 4-hydroxy-3,5-di-*tert*-butylphenyl alkyl ketones by the direct acylation of 2,6-di-*tert*-butylphenol. // *Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci.* – 1966 – V. 15. – P. 2181 - 2182.
- ¹⁶¹ Montiel-Smith S., Meza-Reyes S., Viñas-Bravo O., Fernández-Herrera, M. A., Martínez-Pascual, R., Sandoval-Ramírez, J., Fuente, A., Reyes, M., Ruiz, J.A. *In situ* preparation of mixed anhydrides containing the trifluoroacetyl moiety. Application to the esterification of cholesterol and phenol. // *ARKIVOC.* – 2005. – # vi. – P. 127-135.
- ¹⁶² Dombrovskii, A. V.; Shevchuk, M. I.; Kravets, V. P. *Zh. Obshch. Khim.* 1962 32, 2278; *Chem. Abstr.* 1963, 58, 7857.
- ¹⁶³ Schwartz L. H., Flor R. V. Lithium aluminum hydride reduction of phenacyl halides. An aryl rearrangement pathway. // *J. Org. Chem.* – 1969 – V. 34. - P. 1499–1500.
- ¹⁶⁴ Avar, L. An Unusual Synthesis of 2,6-Di-*t*-butyl-4-isopropenylphenol. // *Org. Prep. Proc. Int.* – 1982. – V. 14. – P. 197-198.
- ¹⁶⁵ Fukuyama, T.; Maetani, S.; Ryu, I. Carbonylation and Decarbonylation Reactions. // In *Comprehensive Organic Synthesis (Second Edition)*; Knochel, P.; Molander, G. A., Eds.; Elsevier: Amsterdam. – 2014. - V. 3. – P. 1073-1100.
- ¹⁶⁶ Thomas A., Anilkumar G., Nair V. Photolytic Double Decarbonylation Route to Highly Substituted Indenes and Benzene Derivatives. // *Tetrahedron* – 1996.- V. 52. - # 7. – P. 2481-2488.
- ¹⁶⁷ Ng D., Yang Z., Garcia-Garibay M.A. Engineering reactions in crystals: *gem*-dialkoxy substitution enables the photodecarbonylation of crystalline 2-indanone. // *Tetrahedron Lett.* – 2002. –V. 43. – P. 7063-7066.

-
- ¹⁶⁸ Shurygina M.P, Kurskii Y.A, Druzhkov N.O, Chesnokov S.A, Abakumova L.G, Fukin G.K, Abakumov G.A. Photolytic decarbonylation of *o*-benzoquinones. // *Tetrahedron* – 2008. - V. 64. – P. 9784-9788.
- ¹⁶⁹ Iwai T., Fujihara T., Tsuji Y. The iridium-catalyzed decarbonylation of aldehydes under mild conditions. // *Chem. Commun.* – 2008. – P. 6215–6217.
- ¹⁷⁰ Ding K., Xu S., Alotaibi R., Paudel K., Reinheimer E.W., Weatherly J. Nickel-Catalyzed Decarbonylation of Aromatic Aldehydes. // *J. Org. Chem.* – 2017. – V. 82. - #9.- P. 4924-4929.
- ¹⁷¹ Li W.-H., Li C.-Y., Li Y., Tang H.-T., Wang H.-S., Pan Y.-M., Ding Y.-J. Palladium-metalated porous organic polymers as recyclable catalysts for chemoselective decarbonylation of aldehydes. // *Chem. Commun.* – 2018. – V. 54. – P. 8446-8449.
- ¹⁷² Peng, L., Xiao, Y. Fe-catalyzed Decarbonylative Alkylative Spirocyclization of *N*-Arylcinnamamides: Access to Alkylated 1-Azaspirocyclohexadienones. // *Molecules* – 2020. – V. 25. - #3. - n 432. (DOI: 10.3390/molecules25030432).
- ¹⁷³ Sasaki M., Collin J., Kagan H.B. Synthesis of 1,2-Glycol Monoethers Utilizing Decarbonylation of α -Alkoxyacid Chlorides Mediated by Samarium Iodide. // *Tetrahedron Lett.* – 1988.- V.29.- #38. – P. 4847-4850.
- ¹⁷⁴ Rodrigues C.A.B., de Matos M.N., Guerreiro B.M.H., Gonçalves A.M.L., Romão C.C., Afonso C.A.M. Water as efficient medium for mild decarbonylation of tertiary aldehydes. // *Tetrahedron Lett.* – 2011. - V. 52. – P. 2803-2807.
- ¹⁷⁵ Givens R. S., Heger D., Hellrung B., Kamdzhilov Y., Mac M., Conrad P. G., Cope E., Lee J.I., Mata-Segreda J.F., Schowen R.L., Wirz J. The Photo-Favorskii Reaction of *p*-Hydroxyphenacyl Compounds Is Initiated by Water-Assisted, Adiabatic Extrusion of a Triplet Biradical // *J. Am. Chem. Soc.* – 2008. - V. 130. -#11. – P. 3307–3309.
- ¹⁷⁶ Givens R.S., Rubina M., Stensrud K.F. Stereochemically Probing the Photo-Favorskii Rearrangement: A Mechanistic Investigation. // *J. Org. Chem.* – 2013. –V. 78. – P. 1709–1717.
- ¹⁷⁷ Balcioglu N., Sevin F. A Comparative Semiempirical, Ab initio and DFT Study of Decarbonylation of Cyclic Ketones Part 1: Thermal Fragmentation of Cyclopropanone. // *J. Mol. Model.* – 2000. V. 6. – P. 48-54.
- ¹⁷⁸ Birney D.M., Ham S., Unruh G.R. Pericyclic and Pseudopericyclic Thermal Cheletropic Decarbonylations: When Can a Pericyclic Reaction Have a Planar, Pseudopericyclic Transition State? // *J. Am. Chem. Soc.* – 1997. – V. 119. – P. 4509-4517.
- ¹⁷⁹ Abreu P.E., Pais A.A.C.C., Formosinho S.J. The role of transition-state bond-order on structure-reactivity relationships: the case of pericyclic and pseudo-pericyclic reactions. // *ARKIVOC* - 2010. - # v. – P. 92-104.

-
- ¹⁸⁰ Pazos J.F., Pacifici J.G., Pierson G.O., Sclove D.B., Greene F.D. *trans*-Di-*tert*-butylcyclopropanone. Preparation, Properties, Resolution, and Reaction with Nucleophiles. // J. Org. Chem. – 1974. – V. 39. - № 14. – P. 1990-1995.
- ¹⁸¹ Moiseev A.G., Abe M., Danilov E.O., Neckers D.C. First Direct Detection of 2,3-Dimethyl-2,3-diphenylcyclopropanone. // J. Org. Chem. – 2007. V. 72. – P. 2777-2784.
- ¹⁸² Leow, D.; Li, G.; Mei, T.-S.; Yu, J.-Q. Activation of remote *meta*-C–H bonds assisted by an end-on template. // Nature – 2012. – V. 486. – P. 518-522.
- ¹⁸³ Boschi, D.; Tron, G.C.; Lazzarato, L.; Chegaev, K.; Cena, C.; Di Stilo, A.; Giorgis, M.; Bertinaria, M.; Fruttero, R.; Gasco, A. NO-Donor Phenols: A New Class of Products Endowed with Antioxidant and Vasodilator Properties // *J. Med. Chem.* - 2006, V. 49. - # 10. – P. 2886-2897. (DOI:10.1021/jm0510530)
- ¹⁸⁴ Enes R.F., Farinha A.S.F., Tomé A.C., Cavaleiro J.A.S., Amorati R., Petrucci S., Pedulli G.F. Synthesis and antioxidant activity of [60]fullerene–flavonoid conjugates. // Tetrahedron. – 2009. – V. 65. – P. 253–262.
- ¹⁸⁵ Leonard M.J., McKay P.G., Lingham A.R. Bromo–nitro substitution on a tertiary α -carbon—a previously uncharacterized facet of the Kornblum substitution. // RSC Adv. – 2015. – V. 5. – P. 76401–76418.
- ¹⁸⁶ Kornblum N., Blackwood R.K., Powers J.W. A New Synthesis of α -Nitroesters. // J. Am. Chem. Soc. - 1957. - V. 79. – P. 2507-2509.
- ¹⁸⁷ Ito M., Okui H., Nakagawa H., Mio S., Iwasaki T., Iwabuchi J. Synthesis of *N*-oxydihydropyrrole derivatives. // HETEROCYCLES. – 2002. – V. 57. – P. 881-894.
- ¹⁸⁸ Nakamura Y., Fushikida K., Nakamoto K., Ito T., Iwamoto T., Tanaka K., Nishimura M. *N*-Methoxyamide compound or salt thereof, and agricultural and horticultural fungicide containing same. // PCT Int. Appl. – 2019. - # WO2019/124537
- ¹⁸⁹ Ten Yu.A., Salnikov O.G., Amitina S.A., StassD.V., Rybalova T.V., Kazantsev M.S., Bogomyakov A.S., Mostovich E.A., Mazhukin D.G. // The Suzuki–Miyaura reaction as a tool for modification of phenoxyl-nitroxyl radicals of the 4H-imidazole N-oxide series - 2018 - V.8 - P. 26099-26107
- ¹⁹⁰ Li C., Sun P., Yu H., Zhang N., Wang J. Scavenging ability of dendritic PAMAM bridged hindered phenolic antioxidants towards DPPH• and ROO• free radicals. // RSC Adv. – 2017. – V. 7. – P. 1869-1876.
- ¹⁹¹ Chamorro, B.; Diez-Iriepe, D.; Merás-Sáiz, B.; Chioua, M.; García-Vieira, D.; Iriepe, I.; Hadjipavlou-Litina, D.; López-Muñoz, F.; Martínez-Murillo, R.; González-Nieto, D.; Fernández, I.; Marco-Contelles, J.; Oset-Gasque, M.J. Synthesis, antioxidant properties and neuroprotection of α -phenyl-*tert*-butylnitronone derived *HomoBisNitrones* in *in vitro* and *in vivo* ischemia models. // *Sci. Rep.* – 2020. – V. 10. – Article number 14150. DOI: 10.1038/s41598-020-70690-y

-
- ¹⁹² Diez-Iriepa, D.; Chamorro, B.; Talaván, M.; Chioua, M.; Iriepa, I.; Hadjipavlou-Litina, D.; López-Muñoz, F.; Marco-Contelles, J.; Oset-Gasque, M.J. Homo-Tris-Nitrones Derived from α -Phenyl-*N*-*tert*-butylnitron: Synthesis, Neuroprotection and Antioxidant Properties. // *Int. J. Mol. Sci.* – 2020. – V. 21. - # 7949.
- ¹⁹³ Capiris T., Connor D. T., Sircar J. C. 3,5-Di-*t*-butyl-4-hydroxyphenylmethylhydroxylamines and their derivatives, pharmaceutical compositions, and methods of use therefor. // U.S. Patent – 1994. - #5,288,896 .
- ¹⁹⁴ Guedat F., Lardy C., Nioche J.-Y., Guyard-Dangremont V., Yvon S. Novel Diazeniumdiolate Compounds, Process for the Preparation thereof, and Therapeutic Use thereof. // PCT Int. Patent. – 2006. - # WO 2006/000294.
- ¹⁹⁵ Motterlini R., Otterbein L. E. The therapeutic potential of carbon monoxide. // *Nat. Rev. Drug Discov.* – 2010. – V. 9. - # 9. – P. 728-743.
- ¹⁹⁶ Abeyrathna N., Washington K., Bashur C., Liao Y. Nonmetallic carbon monoxide releasing molecules (CORMs) (Review). // *Org. Biomol. Chem.* – 2017.- V. 15. - #41. – P. 8692-8699.
- ¹⁹⁷ Cheng J., Zheng B., Cheng S., Zhang G., Hu J. Metal-free carbon monoxide-releasing micelles undergo tandem photochemical reactions for cutaneous wound healing. // *Chem. Sci.* – 2020. – V. 11. – P. 4499-4507. (DOI: 10.1039/d0sc00135j)
- ¹⁹⁸ Prasain, K., Nguyen T. D.T., Gorman M.J., Barrigan L.M., Peng Z., Kanost M.R., Syed L.U., Li J., Zhu K.Y., Hua D.H. Redox potentials, laccase oxidation, and antilarval activities of substituted phenols. // *Bioorg. Med. Chem.* - 2012. – V. 20. – P. 1679–1689.
- ¹⁹⁹ Manner V. A., Markle T. F., Freudenthal J. H., Justine P. Roth J. P. and Mayer J. M. The first crystal structure of a monomeric phenoxyl radical: 2,4,6-tri-*tert*-butylphenoxyl radical. // *Chem. Commun.* – 2008. – V. 0. – P. 256 – 258.
- ²⁰⁰ Imidazoline Nitroxides: Synthesis and Properties v. 1 Eds. Volodarsky L.B., Grigor'ev CRC Press, 1988, 232 p.
- ²⁰¹ Tumer M., Aslantas M., Sahin E., Deligonul N. Structural characterization and electrochemical properties of the 3,3-5,5-tetra-*tert*-butyl-4,4-diphenoquinone. // *Spectrochimica Acta Part A* – 2008. – V. 70. – P. 477-481.
- ²⁰² Yao, M. Asakura, S., Abe, M., Inoue, H., Yoshioka N. Formation of a One-Dimensional Stacking Structure of π -Conjugated Nitroxyl Radical Bearing a 1,2,5-Thiadiazole Ring and Its Magnetic Property. // *Cryst. Growth Des.* – 2005. – V. 5. – P. 413
- ²⁰³ Manner, V. W.; Markle, T. F. et al. *Chem. Commun.* **2008**, 257. (PCA три-трет-бутилфеноксила)
- ²⁰⁴ Shukla, R.; Rathore, R. *Synthesis*, **2008**, 3769. (о длинах связи в модельных хинонметидных соединениях)

- ²⁰⁵ Sheu, H.-S.; Lee, C.-H.; Wang, Y.; Chiang, L. Y. *J. Chin. Chem. Soc.* **1994**, *41*, 797. (X-Ray гальвиноксила: о сравнении PCA монокристалла и XRD порошка при синхротронном излучении)
- ²⁰⁶ Bowles S. E., Dooley B. M., Benedict J. B., Kaminsky W., Frank N. L. The competing roles of topology and spin density in the magnetic behavior of spin-delocalized radicals: Donor–acceptor annelated nitronyl nitroxides. // *Polyhedron*. – 2009. – V. 28. – P. 1704-1709.
- ²⁰⁷ Zaytseva, E., Ten, Y., Gatilov, Y., Mazhukin, D., Bagryanskaya E.G. Hybrid phenoxyl-nitroxide radicals as a new building block in magnetochemistry. // *Book of Abstr. of 52nd Ann. Meet. of the ESR Spectroscopy Group of the RSC*, Glasgow, United Kingdom, 7-11 April, 2019, P-1. <http://www.esr-group.org/conferences/2019-conference-glasgow/>
- ²⁰⁸ Рогинский В. А. Фенольные антиоксиданты. Реакционная способность и эффективность. – Москва, 1988. – 242 с.
- ²⁰⁹ Олейник А.С., Трубникова Ю.Н., Кандалинцева Н.В., Григорьев И.А. Изучение антиоксидантных свойств нитронов ряда 3-имидазолин-3-оксида, дигидропиразин-1,4-диоксида и 2Н-имидазол-1-оксида в реакциях с пероксидными радикалами // *Химия в интересах устойчивого развития*. – 2007. – Т. 15. – С.565-569.
- ²¹⁰ Hondo T., Akazome M., Tsuji Y., and Watanabe Y. Ruthenium complex catalyzed intermolecular hydroacylation and transhydroformylation of olefins with aldehydes. // *J. Org. Chem.* – 1990 – V. 55 – P. 1286 – 1291.
- ²¹¹ House, H. O.; Paragamian, V.; Ro, R. S.; Wluka, D. J. The Synthesis of Hexahydrofluorenone Derivatives. *J. Amer. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 1457–1462.
- ²¹² Ding R., Li J., Jiao W., Han M., Liu Y., Tian H., Sun B. A Highly efficient method for the bromination of alkenes, alkynes and ketones using dimethyl sulfoxide and oxalyl bromide. // *Synthesis* – 2018 – V. 50 – P.4325 – 4335.
- ²¹³ Патент US ZA762383 (B) — 1977-04-27, 27.04.1977. Process for manufacturing 3,5-ditert.butyl-4-hydroxybenzaldehyde by formylation of 2,6-ditert.butylphenol. // Патент US US4009210 (A)/ Cahoy R.P.
- ²¹⁴ Li W., Li H., Li Y., Hou Z. Total synthesis of (±)-quadrangularin A. // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2006 – V. 45 – P. 7609 –7611.
- ²¹⁵ Зайцева Е.В., Шернюков А.В., Амитина С.А., Тамура Р., Григорьев И.А. Мажукин Д.Г. Синтез диастереомерных спироциклических нитроксильных радикалов ряда 3-имидазолина с двумя мезогенными группами. // *Хим.Гетероцикл.Соедин.* – 2014. – V. 8. – P. 1207 – 1220.
- ²¹⁶ Зайцева Е.В., Шернюков А.В., Амитина С.А., Тамура Р., Григорьев И.А. Мажукин Д.Г. Синтез диастереомерных спироциклических нитроксильных радикалов ряда 3-имидазолина с двумя мезогенными группами. // *Хим.Гетероцикл.Соедин.* – 2014. – V. 8. – P. 1207 – 1220.
- ²¹⁷ Amitina S.A., Zaytseva E.V., Dmitrieva N.A., Lomanovich A.V., Kandalintseva N.V., Ten Yu.A., Artamonov I.A., Markov A.F., Mazhukin D.G. 5-Aryl-2-(3,5-dialkyl-4-hydroxyphenyl)-4,4-dimethyl-4H-imidazole 3-oxides and their redox species: how antioxidant activity of 1-hydroxy-2,5-dihydro-1H-imidazoles correlates with the stability of hybrid phenoxyl-nitroxides. // *Molecules* – 2020 – V.25. – 3118
- ²¹⁸ Manchand P. S., Belica P. S., Wong H. S. Synthesis of 3,4,5-Trimethoxybenzaldehyde. // *Synth. Commun.* – 1990. – V. 20. – P. 2659 – 2666.

-
- ²¹⁹ Beale T. M., Myers R. M., Shearman J. W., Charnock-Jones D. S., Brenton J. D., Gergelyd F. V., Leya S. V. Antivascular and anticancer activity of dihalogenated A-ring analogues of combretastatin A-4 // *Med. Chem. Commun.* – 2010 – V.1 – P. 202–208.
- ²²⁰ Высочин, В.И., Бархаш, В.А., Ворожцов, Н.Н. Реакции пентафторбензальдегида. II. Синтез производных 2,3,5,6-тетрафторбензальдегида из пентафторбензальдегида. // *Журн. Общ. Хим.* – 1969. – Т. 39. – № 7. – С. 1607-1615.
- ²²¹ Kurlovich, A.L., Tarasevich, V.A, Kozlov, N.G. Reaction of 2'-hydroxy-1,1':3',1''-terphenyl-5'-carboxaldehyde with naphthalenamine, quinolinamine and 1,3-diketones // *Russ. J. Org. Chem.* – 2009. – Vol. 45. – # 10. – P. 1503-1508.
- ²²² Anderson A. A., Goetzen T., Shackelford S. A., Tsank S. A convenient one-step synthesis of 2-hydroxy-1,3,5-benzenetricarbaldehyde. // *Synth. Commun.* – 2000 – V.17 – P.3227 – 3232.
- ²²³ Nara, S.J., Valgimigli, L., Pedulli, G.F., Pratt, D.A. Tyrosine Analogues for Probing Proton-Coupled Electron Transfer Processes in Peptides and Proteins. // *J. Am. Chem. Soc.* – 2010. – V. 132. – P. 863–872.
- ²²⁴ Rausch R., Schmidt D., Bialas D., Krummenacher I., Braunschweig H., Würthner F. Stable organic (bi)radicals by delocalization of spin density into the electron-poor chromophore core of Isoindigo. // *Chem. Eur.J.* – 2018 – V. 24. – P. 3420 – 3424.
- ²²⁵ Nishinaga A., Shimizu T., Toyoda Y., Matsuura T. Oxygenation of 2,6-di-tert -butylphenols bearing an electron-withdrawing group in the 4-position. // *J. Org. Chem.* – 1982 – V.47 – P.2278 – 2285.
- ²²⁶ Upasani, R.B., Chiang, L.Y., Goshorn, D.P. Polyphenoxy Radicals: Synthesis and homo-polymerization of 2-(3,5-di-*t*-butyl-4-hydroxyphenyl)isobutyl methacrylate.//*MRS Online Proceedings Library* – 1989 – V.173 – 77–82.
- ²²⁷ Leow D., Li G., Mei T.-S. , Yu J.-Q. Activation of remote meta-C–H bonds assisted by an end-on template.// *Nature* – 2012 – V. 486 – P. 518 – 522.