

Синтез новых спироциклических нитроксилов на основе 3-имидазолина

Зайцева Е.В.,* Мажукин Д.Г., Амитина С.А., Генаев А.М., Григорьев И.А.

Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского Отделения Российской Академии Наук, проспект академика Лаврентьева, 9, 630090, Новосибирск. Факс: 383 330 9752; тел: 383 330 7387; E-mail: lenusha@at.nsu.ru

На основе производных 1,2-гидроксиламинокетонов осуществлен синтез ряда спироциклических нитроксильных радикалов 3-имидазолина, содержащих функционализируемые группировки, в т.ч. с мезогенными свойствами. С целью выяснения возможности существования данного типа радикалов в стержнеобразном молекулярном виде (каламитики) был проведён конформационный анализ модельных спироциклических имидазолиновых нитроксилов.

Введение

В последние годы группой проф. Тамура (*Tamura*) из Киотского университета был получен ряд парамагнитных полностью органических стержнеобразных жидкокристаллических молекул **1** (рис. 1), стабильных нитроксильных радикалов PROXYL-типа с геометрически фиксированным фрагментом радикала, как частью жёсткого ядра молекулы и показано их преимущество перед металломезогенами, прежде всего, за счет низкой вязкости, обеспечивающей быстрый отклик органических жидких кристаллов на приложенные электрические и магнитные поля¹. Эти соединения проявили интересные и неординарные свойства, такие, как возникновение сегнетоэлектричества^{1b,c} и наблюдение эффекта нелинейной парамагнитной восприимчивости, индуцированной слабым постоянным магнитным полем в различных жидкокристаллических фазовых состояниях².

В этой связи, представляется интересным синтез новых жидкокристаллических органических парамагнетиков с геометрически фиксированным нитроксильным ядром, входящим в другой гетероциклический остов, например, имидазолинового ряда.

В настоящей статье мы описываем синтез некоторых спироциклических нитроксильных радикалов ряда 4,5-дигидроимидазола, в том числе с функциональными группировками, которые могут быть легко трансформированы в мезогенные фрагменты.

Результаты и обсуждение

Идеальная для целей наших исследований молекула должна удовлетворять ряду требований:

- Обладать высокой термической стабильностью: соединение должно быть химически неизменным в условиях многократного цикла нагревание (до температуры порядка 100°C) – охлаждение;
- Содержать источник парамагнетизма (нитроксильная группа) и обладать значительным дипольным моментом;

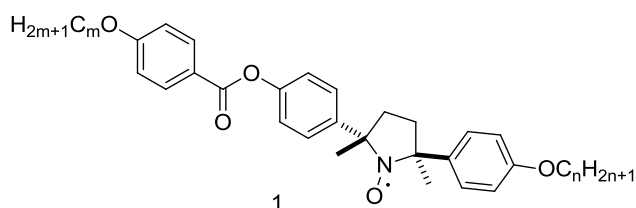


Рис. 1. Жидкокристаллический радикал с остовом пирролидина (PROXYL)

- Для достижения максимальной парамагнитной и диэлектрической анизотропии, нитроксильная группа должна быть жестко фиксирована внутри молекулы, при этом поведение мезогенных групп на периферии может быть произвольным;
- По возможности, принимать стержнеобразную конформацию для достижения ею жидкокристаллического состояния (каламитических мезофаз).

С целью проверки возможности выполнения последнего требования мы провели конформационный анализ модельных диастереомерных молекул **2** и **3** (рис. 2) с помощью программы MOPAC 2009, методом MNDO/PM6.

Поскольку модельные структуры с длинными алкильными цепочками имеют слишком много конформеров, задачу упростили рассмотрением

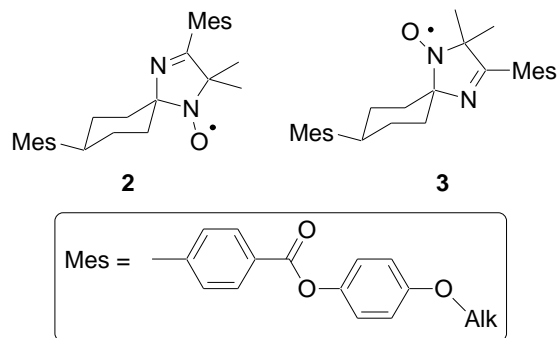


Рис. 2. Модели для конформационного анализа

Табл. 1. Конформационный анализ молекул 2, 3

(Alk = CH₃)

Соединение	Количество обнаруженных конформеров ^a	Диапазон теплот образования (ккал/моль)
2	42	-143.3÷-142.6
3	22	-145.8÷-145.2

^a Для всех соединений имеются также конформеры, в которых ароматические кольца заместителя R не лежат в одной плоскости; их энергии на несколько ккал/моль выше, они не принимались во внимание.

случая Alk = CH₃.

Результаты конформационного анализа приведены в табл. 1 и на рис 3.

Молекулы спироциклических имидазолинов 2, 3 являются конформационно гибкими (диапазон энергий представленных конформеров менее 1 ккал/моль), но макроструктура (степень стержнеобразности) в пределах каждого конформационного набора очень близка.

По данным конформационного анализа, молекула спиросоединения 2 имеет Z-образную форму, в то время как его структурный изомер 3 наилучшим образом удовлетворяет требованиям стержнеобразной молекулы, из чего можно предположить, что линкер циклогексанового типа может рассматриваться как перспективный «строительный блок» в дизайне органических парамагнитных жидких кристаллов.

Перспективным подходом к синтезу функционально замещенных радикалов 3-имидазолина 4 является конденсация соответствующих 1,2-гидроксиламинокетонов с кетонами в присутствии ацетата аммония, с последующим окислением промежуточных 1-гидрокси-3-имидазолинов. В случае использования циклических кетонов, должны образовываться спиропроизводные радикалов. Поскольку нитрокислые радикалы имидазолинового ряда достаточно устойчивы, возможна их дальнейшая химическая модификация без затрагивания радикального центра, по дополнительной

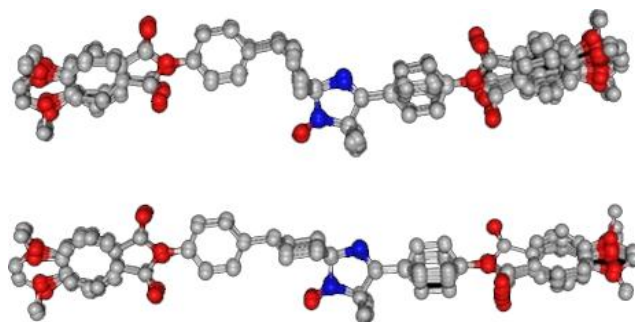


Рис. 3. Конформационный анализ молекул 2 (сверху), 3 (внизу) (Alk = CH₃)

функциональной группе. Например, ацилирование гидроксипроизводных радикалов хлорангидридами 4-алкилоксибензойной кислоты должно привести к парамагнетикам с мезогенными остатками.

Синтетическая работа, осуществлённая нами на данный момент времени приведена ниже.

Конденсация 4-гидроксициклогексанона 5 с известными 1,2-гидроксиламинокетонами 6a,b в присутствии избытка ацетата аммония привела к соответствующим имидазолинам 7a,b, причем продукт 7b не выделяли, а подвергли дальнейшему окислению без очистки. В качестве окислителей были использованы как гетерогенные (MnO₂, PbO₂), так и гомогенные (Cu(OAc)₂/O₂ или NaIO₄) окислительные системы. Во всех случаях окисление позволило получить соответствующие нитрокислые радикалы 8a,b. Дальнейшее ацилирование полученного радикала 8b по обоим гидроксигруппам должно привести к радикалу с двумя симметричными мезогенными группами.

Взаимодействие O-алкилированного 1,2-гидроксиламинокетона 9 с ацетоном 10, циклогексаноном 11 и 4-гидроксициклогексаноном 5 в присутствии ацетата аммония также привело к соответствующим имидазолинам 12a,b и 7c, причем N-гидроксипроизводное 12b также не было получено в чистом виде вследствие его быстрого превращения в парамагнитный продукт уже на стадии выделения. Последующее окисление вышеуказанных соединений позволило получить спироциклические радикалы

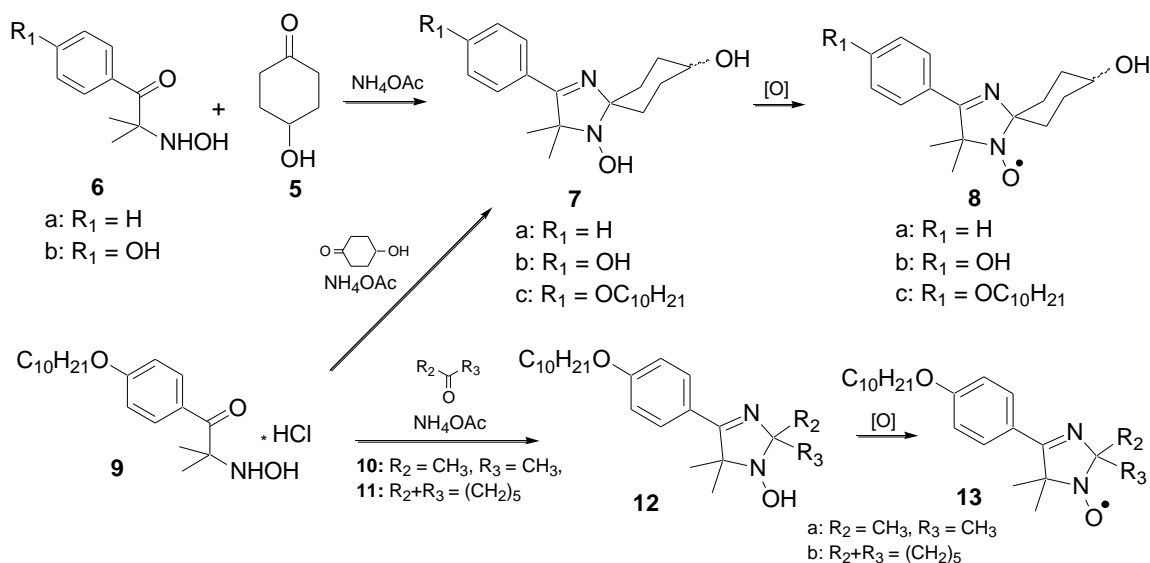


Схема 1. Синтез спироциклических имидазолиновых нитрокислых радикалов

13a,b и **8c** с мезогенными группами. Нитроксид **8c** также может быть ацилирован по алифатической гидроксигруппе, но уже с получением в данном случае радикала с различными мезогенными остатками.

Таким образом, нами был разработан подход к синтезу новых функционализированных спироциклических нитроксильных радикалов с геометрически фиксированным в ядре 3-имидазолина нитроксильным фрагментом.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C записаны на спектрометрах фирмы Bruker AV-400, AV-300, в качестве внутреннего стандарта использовали сигнал растворителя. Спектры ЯМР ^{13}C записаны с полным подавлением констант J_{CH} . ИК спектры записаны на спектрометре Vector-22 фирмы Bruker в KBr. Спектры ЭПР записаны на приборе фирмы Bruker ESP 300. Температуры плавления не корректировались. Элементный анализ полученных соединений был выполнен в лаборатории микроанализа НИОХ СО РАН. Контроль за ходом реакции осуществляли с помощью тонкослойной хроматографии на пластинках Silufol UV-254, элюент – хлороформ, хлороформ-метанол, гексан-этилацетат. Вещества выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле Л 40/100 μm . Растворители, если это не оговаривалось специально, использовались без дополнительной очистки.

4-Гидроксициклогексанон **5** был получен окислением 1,4-циклогександиола реагентом Джонса с чистотой 85%³. 1,2-Гидроксиламинокетоны **6a**, **6b**, **9** были получены согласно литературным методикам^{4,5}.

Конформационный анализ

Первоначальный набор конформеров получали с помощью программы MarvinSketch^{6a} (плагин Conformers^{6b}), задавая максимальное количество конформеров равным 100. Каждый из них оптимизировали методом MNDO/PM6^{6c} (программа MORAC2009^{6d}). После этого получалось большое количество одинаковых структур, которые удаляли с помощью программы conformers^{6e}. Визуализацию результатов осуществляли программой MarvinSpace^{6f}. Для наглядности структуры конформеров были максимально совмещены в пространстве, для этого пользовались утилитами smooth, tensor, addXX, reorient, renum, reflect^{6g}.

Синтетическая часть

5,5-Диметил-1-окси-2-(спироциклогексан-4-ол)-4-фенил-3-имидазолин **7a**

Смесь 5 ммоль (1,03 г) 2-(гидроксиламино)-2-метил-1-фенилпропан-1-она гидрохлорида **6a**, 5 ммоль (0,66 г) 4-гидроксициклогексанона **5** и 20 ммоль (1,56 г) ацетата аммония в 15 мл метанола кипятили с обратным холодильником в течение 4 ч. Реакционную смесь охладили льдом, осадок отфильтровали, фильтрат упарили, к полученному остатку прилили воду и выдержали при +5 $^{\circ}\text{C}$ в течение 15 ч. Осадок отфильтровали, сушили на воздухе, получили 0,943 г (68%) **7a**. Использовали на

следующей стадии без дальнейшей очистки. Вещество является смесью диастереомеров. ^1H ЯМР (CDCl_3), δ : 1,51 (д, 6H), 1,71 (м, 2H), 1,86 (м, 3H), 2,07 (м, 3H), 2,39 (м, 1H), 3,77 (с, OH), 4,10 (с, OH), 7,42 (м, 3H), 7,79 (м, 2H).

4-(4-Децилоксифенил)-2,2,5,5-тетраметил-1-окси-3-имидазолин **12a**

Смесь 2 ммоль (0,743 г) 1-(4-децилокси)фенил-2-(гидроксиламино)-2-метилпропан-1-она гидрохлорида **9**, 8 ммоль (624мг) ацетата аммония, 1 мл ацетона в 10 мл метанола кипятили с обратным холодильником в течение 5 ч, смесь охладили льдом, выпавший осадок отфильтровали, промыли метанолом и водой, сушили на воздухе, получили 0,564 г (85%) **12a**. ^1H ЯМР (CDCl_3), δ : 0,87 (м, 3H), 1,28 (м, 14H), 1,49 (д, 12H), 1,82(м, 2H), 3,99(м, 2H), 6,90 (д, 2H), 7,75 (д, 2H). ^{13}C ЯМР δ : 13,24, 21,78, 23,74, 25,48, 28,28, 28,41, 30,99, 67,21, 70,47, 88,18, 113,34, 124,72, 128,46, 159,85, 171,42.

4-(4-Децилоксифенил)-5,5-диметил-1-окси-2-(спироциклогексан-4-ол)-3-имидазолин **7c**

Смесь 2 ммоль (0,743 г) 1-(4-децилокси)фенил-2-(гидроксиламино)-2-метилпропан-1-она гидрохлорида **9**, 2 ммоль (266 мг) 4-гидроксициклогексанона **5**, 8 ммоль (624мг) ацетата аммония в 10 мл метанола кипятили с обратным холодильником в течение 10 ч, выпавший осадок отфильтровали, промыли метанолом, фильтрат упарили, прилили 15 мл дистиллированной воды, твёрдый остаток отфильтровали, промыли на фильтре водой и сушили на воздухе. Хроматографией на колонке с SiO_2 (элюент- CHCl_3 -MeOH = 20:1) выделили 65 мг (7,5%) соединения **7c**. Вещество является смесью диастереомеров. ^1H ЯМР (CDCl_3), δ : 0,87 (м, 3H), 1,29 (м, 14 H), 1,49 (с, 6H), 1,63 (м, 2H), 1,80 (м, 4H), 1,98 (м, 5H), 3,78 (с, OH), 4,02 (м, 2H), 4,24 (с, OH), 6,92 (д, 2H), 7,80 (д, 2H). ^{13}C ЯМР δ : 13,39, 21,93, 23,97, 25,25, 28,40, 28,56, 28,63, 28,80, 31,14, 31,96, 32,90, 67,39, 69,77, 70,40, 88,91, 113,51, 125,02, 128,67, 160,01, 171,41.

5,5-Диметил-2-(спироциклогексан-4-ол)-4-фенил-3-имидазолин-1-оксил **8a**

Смесь 2 ммоль (552 мг) 5,5-диметил-2-(спироциклогексан-4-ол)-4-фенил-1-гидрокси-3-имидазолина **7a** и 10 ммоль (2,45 г) PbO_2 в 30 мл хлороформа перемешивали при 20 $^{\circ}\text{C}$ 30 мин, отфильтровали, хлороформ упарили. Колоночной хроматографией остатка на SiO_2 (элюент- CHCl_3) выделили 0,181 г (33%) радикала **8a**. ИК, cm^{-1} 3410, 2933, 2860, 1602, 1571. ЭПР: триплет, $a_{\text{N}} = 14,630$ Гс.

4-(4-Гидроксифенил)-5,5-диметил-2-(спироциклогексан-4-ол)-3-имидазолин-1-оксил **8b**

Смесь 5 ммоль (0,985 г.) 2-(гидроксиламино)-1-(4-гидроксифенил)-2-метилпропан-1-она **6b**, 5 ммоль (0,66 г) 4-гидроксициклогексанона **5**, 20 ммоль (1,560 г) ацетата аммония в 15 мл метанола кипятили с обратным холодильником в течение 4 ч, упарили растворитель, к полученному остатку прилили 15 мл ацетона, осадок отфильтровали, фильтрат упарили. Маслянистый остаток растворили в 20 мл метанола, добавили 25 ммоль (2,175 г.) MnO_2 , перемешивали смесь при 20 $^{\circ}\text{C}$ 2 ч, отфильтровали, упарили растворитель, остаток хроматографировали на

колонке с SiO₂ (элюент-гексан: этилацетат = 2:1). Получили 0,520 г. (36%) соединения **6b**. получения Аналитический образец получили кристаллизацией из смеси этилацетат-этанол. T_{пл} = 191-192°C, ИК, см⁻¹: 3425, 3142, 2939, 2933, 2858, 1608, 1577, 1518, 1460, 1441, ЭПР: триплет, a_N = 14,544 Гс, Элементный анализ (%), рассч. для C₁₆H₂₁N₂O₃: С 66,41, Н 7,32, N 9,68; найдено: С 66,43, Н 7,19, N 9,67.

4-(4-Децилоксифенил)-2,2,5,5-тетраметил-3-имидазолин-1-оксил 13а

Смесь 1 ммоль (0,374 г) 4-(4-децилоксифенил)-2,2,5,5-тетраметил-1-окси-3-имидазолина **12а**, 5 ммоль (1,195 г) диоксида свинца в 15 мл метанола перемешивали в течение 2 ч при 20°C, избыток окислителя отфильтровали через слой силикагеля, растворитель упарили, получили 0,263 г. (70,5%) соединения **13а**.

T_{пл} = 27-28°C, ИК, см⁻¹: 3440, 2923, 2854, 1604. ЭПР: триплет, a_N = 14,630 Гс.

4-(4-децилоксифенил)-5,5-диметил-2-(спироциклогексан-4-ол)-3-имидазолин-1-оксил 13б

Смесь 2 ммоль (0,743 г) 1-(4-децилокси)фенил-2-(гидроксиламино)-2-метилпропан-1-она **9**, 2 ммоль (0,196 г) циклогексанона, 8 ммоль (0,624 г) ацетата аммония в 10 мл метанола кипятили с обратным холодильником 5 ч, смесь охладил льдом, осадок отфильтровали, промыли на фильтре метанолом. Получили 573 мг сырого **12b**, который растворили в 10мл хлороформа, к полученному раствору прилили раствор 6,92 ммоль (1,48 г) периодата натрия в воде, двухфазную смесь перемешивали 20°C 1 ч, водный слой отделили, хлороформный слой промыли 10 мл воды, сушили MgSO₄, растворитель упарили, полученный твёрдый остаток хроматографировали на колонке с SiO₂ (элюент- хлороформ). Получили 0,360 г (63%) соединения **13b**. Аналитический образец получили кристаллизацией из этанола. T_{пл} = 88-90°C, ИК, см⁻¹: 3438, 2920, 2852, 1598, ЭПР: триплет, a_N = 14,630 Гс. Элементный анализ (%) рассч. для C₂₆H₄₁N₂O₂: С 75,50, Н 9,99, N 6,77; найдено: С 75,69, Н 9,93, N 6,80.

4-(4-Децилоксифенил)-5,5-диметил-2-(спироциклогексан-4-ол)-3-имидазолин-1-оксил 8с
0,052 г (0,12 ммоль) 4-(4-децилоксифенил)-5,5-диметил-1-окси-2-(спироциклогексан-4-ол)-3-имидазолина **7с** растворили в 5 мл хлороформа, добавили раствор 0,130 г (0,6 ммоль) периодата натрия в воде, двухфазную смесь перемешивали в течение 1 ч, водный слой отделили, хлороформный слой промыли 5 мл воды, сушили над MgSO₄, упарили хлороформ. Получили 15 мг радикала **8с**. ИК, см⁻¹: 3448, 2939, 2917, 2850, 1601.

Настоящее исследование выполнено при поддержке РФФИ, грант 11-03-92107_ЯФ_а.

Библиографический список

- (a) Ikuma N., Tamura R., Shimono S., Kawame N., Tamada O., Sakui N., Yamauchi J., Yamamoto Y. // *Angewandte Chemie International Edition*. 2004. V. 43. P. 3621-3627; (b) Ikuma N., Tamura R., Masaki K., Uchida Y., Shimono S., Yamauchi J., Aoki J., Nohira H. // *Ferroelectrics*. 2006. V. 343. P. 119-125; (c) Ikuma N., Uchida Y., Tamura R., Suzuki K., Yamauchi J., Aoki Y., Nohira H. // *Molecular Crystals and Liquid Crystals*. 2009. V. 509. P. 108-117.
- (a) Uchida Y., Ikuma N., Tamura R., Shimono S., Noda Y., Yamauchi J., Aoki Y., Nohira H. // *Journal of Materials Chemistry*. 2008. V. 18. P. 2950-2952; (b) Uchida Y., Suzuki K., Tamura R., Ikuma N., Shimono S., Noda Y., Yamauchi J. // *Journal of the American Chemical Society*. 2010. V. 132. P. 9746-9752.
- Haslanger M., Lawton R.G. // *Synthetic Communications*. 1974. V. 4. P. 155-159.
- Володарский Л.Б., Севастьянова Т.К. // *Журнал органической химии*. 1971. С. 1687.
- Lomanovich A.V., Amitina S.A., Mazhukin D.G., Tamura R., Grigor'ev I.A. // *Synthetic Communication*. 2011. (in press).
- (a) <http://www.chemaxon.com/product/msketch.html>;
(b) <http://www.chemaxon.com/product/conformer.html>;
(c) http://openmopac.net/Features_of_PM6.html;
(d) <http://openmopac.net/MOPAC2009.html>;
(e) <http://limor1.nioch.nsc.ru/quant/program/conformers>;
(f) <http://www.chemaxon.com/product/mspace.html>;
(g) <http://limor1.nioch.nsc.ru/quant/program>