

УДК 547.024, 547.7

DOI: 10.15372/KhUR2024578

EDN: UPZEFS

Циклические виниловые эфиры – продукты циклизации 2,5,5-триэтил-2-алкинил-3,4-бис(гидроксиметил)пирролидин-1-оксидов

М. М. ГУЛЬМАН^{1,2}, С. А. ДОБРЫНИН¹, Ю. В. ГАТИЛОВ¹, И. А. КИРИЛЮК¹¹Новосибирский институт органической химии им. Н. Н. Ворожцова СО РАН, Новосибирск, Россия²Новосибирский государственный университет, Новосибирск, Россия

E-mail: m.gulman@g.nsu.ru

(Поступила 27.04.2024; после доработки 24.06.2024; принята к печати 12.07.2024)

Аннотация

2,5,5-Триэтил-2-алкинил-3,4-бис(гидроксиметил)пирролидин-1-оксиды (алкинил = C≡CR, где R = H (**2**), C(Me)₂OH (**1**), Ph (**7**)) при нагревании с гидроксидом натрия претерпевают циклизацию с образованием циклических виниловых эфиров – производных 6-метилена-гексагидро-1H-фуоро[3,4-b]пиррол-1-оксида. Бициклический радикал, полученный из радикалов **1** или **2**, в присутствии кислот способен обратимо присоединять спирты по винильной группе. В кислой среде в присутствии ацетата ртути циклизация радикала **7** проходит иначе, с образованием 2,2,7a-триэтил-3-(гидроксиметил)-6-фенил-1,2,3,3a,4,7a-гексагидропирано[4,3-b]пиррол-1-оксида.

Ключевые слова: нитроксильный радикал, алкины, реакция Фаворского, реакция Кучерова, виниловые эфиры

ВВЕДЕНИЕ

Реакции циклических нитронов с реактивом Иоцича – удобный способ получения стабильных нитроксильных радикалов с алкинильным заместителем [1–4]. Ранее мы успешно использовали эту реакцию для получения нитроксильных радикалов пирролидинового ряда, содержащих четыре объемных алкильных заместителя в окружении нитроксильной группы [5, 6]. Для этого первоначально введенный этинильный заместитель подвергали каталитическому гидрированию с последующей регенерацией нитроксильной группы, претерпевающей в этих условиях восстановление до соответствующего гидроксилamina. Уникально высокая устойчивость таких радикалов к действию биогенных восстановителей позволяет использовать полученные

на их основе спиновые метки для исследования строения и динамики биомолекул методами электронного парамагнитного резонанса (ЭПР) непосредственно внутри живой клетки, что крайне трудно сделать, используя обычные нитроксильные радикалы с тетраметильным окружением радикального центра [7]. В то же время известно, что богатая химия алкинов позволяет получать на базе 2-алкинил-замещенных нитроксильных радикалов самые разнообразные производные, включая различные спиновые метки и нитроксильные би- и полирадикалы, представляющие интерес для создания магнитных материалов [1–4].

Цель настоящей работы – синтез циклических виниловых эфиров из доступных производных 2-алкинил-3,4-бис(гидроксиметил)пирролидин-1-оксидов. Установлено, что полученные

парамагнитные виниловые эфиры способны легко и обратимо присоединять спирты, что может быть использовано для присоединения нитроксильной спиновой метки по гидроксигруппе.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Инфракрасные (ИК) спектры регистрировали на ИК-Фурье спектрометре Varian 640-IR (США) в тонком слое или в KBr при концентрации 1 : 150. Спектры ядерного магнитного резонанса (ЯМР) нитроксильных радикалов регистрировали после восстановления в системе “цинк – трифторуксусная кислота” в дейтерометаноле по процедуре, описанной в [5]. Спектры ЯМР ^1H зарегистрированы на спектрометре Bruker Avance 400 (Германия, 400.130 МГц) в 5–10 % растворах в CD_3OD при 300 К. В качестве внутреннего стандарта использовался сигнал растворителя. Спектры ЯМР ^{13}C зарегистрированы на спектрометре Bruker Avance 400 (100.613 МГц) при температуре 300 К. В качестве внутреннего стандарта использовался сигнал растворителя. Симуляция по форме полной линии спектра ЯМР ^1H проводилась в программе gNMR версии 5.0.6.0. Элементный анализ выполнен на автоматическом CHN-анализаторе EURO EA (Италия). Контроль за ходом реакции осуществляли с помощью тонкослойной хроматографии (ТСХ) на SiO_2 на пластинках Macherey-nagel (элюент – этилацетат, гексан и их смеси). Для очистки полученных веществ использовали метод колоночной хроматографии (силикагель для колоночной хроматографии MN Kieselgel 60, 0.062–0.2 мм). Используемые проявители для ТСХ: реактив Драгендорфа, фосфорномолибденовая кислота, УФ-лампа с длиной волны 254 нм. Масс-спектры высокого разрешения (МСВР) записаны на спектрометре с системой двойной фокусировки (DFS) компании Thermo Electron (США) в условиях прямого ввода с ионизацией электронным ударом (EI).

Рентгеноструктурное исследование соединений **3**, **5** и **9** проводили при температуре 296 К на дифрактометре Bruker KAPPA APEX II CCD (Германия, графитовый монохроматор, MoK_α -излучение, $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$). Структуры расшифрованы прямым методом и уточнены в анизотропном приближении для неводородных атомов по комплексу программ SHELX 2018/3. Положения атомов водорода OH-групп локализованы из разностных синтезов и уточнены изотропно, положения остальных атомов водорода рассчитаны геометрически и уточнены в

модели “наездника”. Полученные кристаллографические данные для соединений **3**, **5**, и **9** депонированы в Кембриджской базе структурных данных (CCDC 2351311 (**5**), 2351312 (**3**), и 2351313 (**9**)) и доступны по адресу deposit@ccdc.cam.ac.uk или http://www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif.

Материалы

Производные 2-алкинил-3,4-бис(гидроксиметил)пирролидин-1-оксидов (алкинил = $\text{C}\equiv\text{CR}$, где R = H (**2**), $\text{C}(\text{Me})_2\text{OH}$ (**1**), Ph (**7**)) были получены по литературной методике [6].

В работе использованы толуол (C_7H_8 , квалификация “ч. д. а.”, НПП “ГАММА”, Россия); этилацетат ($\text{C}_4\text{H}_8\text{O}_2$, квалификация “ч.”, НПП “ГАММА”, Россия); гексан (C_6H_{14} , квалификация “ч.”, Реахим, Россия).

Методики исследования

Общая методика внутримолекулярного катализируемого щелочью присоединения алкинилспиртов. Реакцию проводили в атмосфере аргона. К раствору соответствующего нитроксильного радикала (1 ммоль) в толуоле (20 мл) прибавили твердый гранулированный NaOH (1 г, 25 ммоль) и кипятили с обратным холодильником в течение 4 ч. Контроль протекания реакции осуществляли методом ТСХ (силикагель, этилацетат). Осадок отфильтровывали, фильтрат упаривали при пониженном давлении и хроматографировали на силикагеле в системе “гексан – этилацетат”.

2,2,6а-Триэтил-3-(гидроксиметил)-6-метил-гексагидро-1H-фуоро[3,4-b]пиррол-1-оксид (3**).** Выход 78 % (из **1**) и 71 % (из **2**). Желтые кристаллы. Т. пл. 93–94 °С. ИК-спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3400 (O–H), 2970 (C–H), 2940 (C–H), 2936 (C–H), 1670 (C=C), 1614 (C=C). Элементный анализ, найдено, %: C 65.80, H 9.65, N 4.52; вычислено для $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{O}_3\text{N}$, %: C 65.35, H 9.68, N 4.48. Масс-спектр высокого разрешения (EI/DFS), найдено: m/z 254.1754 $[\text{M}]^+$, вычислено для $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{O}_3\text{N}$: 254.1751. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CD_3OD , Zn/ CF_3COOH , δ , м. д.): 1.03 (т, $J_{\text{T}} = 7.5 \text{ Гц}$, 3H), 1.05 (т, $J_{\text{T}} = 7.5 \text{ Гц}$, 3H), 1.05 (т, $J_{\text{T}} = 7.7 \text{ Гц}$, 3H), 1.76 (дкв, $J_{\text{KB}} = 7.9 \text{ Гц}$, $J_{\text{д}} = 14.8 \text{ Гц}$, 1H), 1.77 (дкв, $J_{\text{KB}} = 7.6 \text{ Гц}$, $J_{\text{д}} = 14.8 \text{ Гц}$, 1H), 1.73 (дкв, $J_{\text{KB}} = 7.5 \text{ Гц}$, $J_{\text{д}} = 15.3 \text{ Гц}$, 1H), 1.82 (дкв, $J_{\text{KB}} = 7.5 \text{ Гц}$, $J_{\text{д}} = 14.3 \text{ Гц}$, 1H), 1.98 (дкв, $J_{\text{KB}} = 7.5 \text{ Гц}$, $J_{\text{д}} = 15.3 \text{ Гц}$, 1H), 2.13 (дкв, $J_{\text{KB}} = 7.5 \text{ Гц}$, $J_{\text{д}} = 14.3 \text{ Гц}$, 1H), 2.51 (ддд, $J_{\text{д1}} = 5.7 \text{ Гц}$, $J_{\text{д2}} = 8.2 \text{ Гц}$, $J_{\text{д3}} = 10.3 \text{ Гц}$, 1H), 2.87 (ддд, $J_{\text{д1}} = 4.6 \text{ Гц}$, $J_{\text{д2}} = 8.6 \text{ Гц}$, $J_{\text{д3}} = 10.3 \text{ Гц}$,

1H), 3.49 (дд, $J_{\text{д1}} = 8.2$ Гц, $J_{\text{д2}} = 11.1$ Гц, 1H), 3.68 (дд, $J_{\text{д1}} = 5.7$ Гц, $J_{\text{д2}} = 11.1$ Гц, 1H), 3.70 (дд, $J_{\text{д1}} = 4.6$ Гц, $J_{\text{д2}} = 9.7$ Гц, 1H), 4.12 (дд, $J_{\text{д1}} = 8.6$ Гц, $J_{\text{д2}} = 9.6$ Гц, 1H). Кристаллы ($\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{NO}_3$) ромбические, пространственная группа $P2_12_12_1$; $a = 8.0753(3)$, $b = 11.4830(4)$, $c = 15.2232(8)$ Å; $V = 1411.63(10)$ Å³; $Z = 4$; $d_{\text{выч}} = 1.201$ г/см³, $\mu = 0.085$ мм⁻¹. Параметр $wR_2 = 0.1132$ для всех 3228 независимых отражений с $2\theta < 55^\circ$; $R = 0.0422$ и GOF = 1.036 для 2716 отражений с $I > 2\sigma(I)$.

(3RS,3aRS,6RS,6aSR)-2,2,6a-Триэтил-3-(гидроксиметил)-6-метокси-6-метил-1-оксогексагидро-1H-фуоро[3,4-b]пиррол-1-оксил (5). Смесь винилового эфира **3** (90 мг, 0.35 ммоль) и *пара*-толуолсульфоната пиридиния (PPTS, 100 мг, 0.40 ммоль) в метаноле (20 мл) перемешивали 2 ч. Растворитель упаривали при пониженном давлении. Остаток растирали с диэтиловым эфиром. Осадок отфильтровывали, фильтрат упаривали, остаток снова растирали с небольшим количеством диэтилового эфира, желтые кристаллы соединения **5** отфильтровывали. Выход 40 %. Т. пл. 91–101° С (Et₂O). ИК-Спектр (KBr), ν , см⁻¹: 3054 (О–Н), 2976 (С–Н), 2942 (С–Н), 2895 (С–Н), 2831 (С–Н). Элементный анализ, найдено, %: С 62.57, Н 9.98, N 5.16; вычислено для $\text{C}_{15}\text{H}_{28}\text{O}_4\text{N}$, %: С 62.91, Н 9.85, N 4.89. Масс-спектр высокого разрешения (EI/DFS), найдено: m/z 286.2012 [$\text{M}]^+$, вычислено для $\text{C}_{15}\text{H}_{28}\text{O}_4\text{N}$: 286.2013. Кристаллы ($\text{C}_{15}\text{H}_{28}\text{NO}_4$) моноклинные, пространственная группа Cc : $a = 13.1432(12)$, $b = 13.5169(11)$, $c = 9.6130(7)$ Å; $\beta = 110.680(3)^\circ$; $V = 1597.8(2)$ Å³; $Z = 4$; $d_{\text{выч}} = 1.191$ г/см³, $\mu = 0.085$ мм⁻¹. Параметр $wR_2 = 0.1413$ для всех 3084 независимых отражений с $2\theta < 52^\circ$; $R = 0.0513$ и GOF = 0.920 для 1965 отражений с $I > 2\sigma(I)$.

(3RS,3aRS,6RS,6aSR)-2,2,6a-Триэтил-3-(гидроксиметил)-6-метил-6-(октилокси)гексагидро-1H-фуоро[3,4-b]пиррол-1-оксил (6). Смесь винилового эфира **3** (254 мг, 1 ммоль), октанола (650 мг, 5 ммоль) и PPTS (100 мг, 0.4 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) перемешивали 48 ч. Контроль полноты протекания реакции осуществляли по ТСХ, элюент: гексан/этилацетат (1 : 1 по объему). Растворитель упаривали при пониженном давлении. Остаток растирали с диэтиловым эфиром. Осадок отфильтровывали, фильтрат упаривали, остаток сушили в вакууме. Красное масло. Выход 43 %. ИК-спектр (тонкий слой), ν , см⁻¹: 3442 (О–Н), 2931 (С–Н), 2879 (С–Н), 2856 (С–Н). Элементный анализ, найдено, %: С 68.57, Н 10.94, N 3.51; вычислено для $\text{C}_{22}\text{H}_{42}\text{O}_4\text{N}$, %: С 68.71, Н 11.01, N 3.64. Масс-спектры высокого разрешения (EI/

DFS), найдено: m/z 384.3114 [$\text{M}]^+$; вычислено для $\text{C}_{22}\text{H}_{42}\text{O}_4\text{N}$: 384.3108.

(Z)-6-Бензилиден-2,2,6a-триэтил-3-(гидроксиметил)-гексагидро-1H-фуоро[3,4-b]-пиррол-1-оксил (8). Выход 47 % (из **7**). Желтые кристаллы. Т. пл. 93 °С (разл.). ИК-спектр (KBr), ν , см⁻¹: 3487 (О–Н), 3070 (=С–Н), 2976 (С–Н), 2964 (С–Н), 2939 (С–Н), 2896 (С–Н), 2881 (С–Н), 1670 (С=С). Элементный анализ, найдено, %: С 72.87, Н 8.72, N 4.17; вычислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{O}_3\text{N}$, %: С 72.70, Н 8.54, N 4.24. Масс-спектр высокого разрешения (EI/DFS), найдено: m/z 330.2059 [$\text{M}]^+$; вычислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{O}_3\text{N}$: 330.2064. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CD₃OD, Zn/CF₃COOH, δ , м. д.): 0.94 (т, $J_{\text{T}} = 7.4$ Гц, 3H), 1.05 (т, $J_{\text{T}} = 7.5$ Гц, 3H), 1.06 (т, $J_{\text{T}} = 7.4$ Гц, 3H), 1.83 (дкв, $J_{\text{KB}} = 7.4$ Гц, $J_{\text{д}} = -14.7$ Гц, 1H), 1.91 (дкв, $J_{\text{KB}} = 7.4$ Гц, $J_{\text{д}} = -14.7$ Гц, 1H), 1.98 (дкв, $J_{\text{KB}} = 7.4$ Гц, $J_{\text{д}} = -14.7$ Гц, 1H), 2.00 (дкв, $J_{\text{KB}} = 7.4$ Гц, $J_{\text{д}} = -14.7$ Гц, 1H), 2.15 (дкв, $J_{\text{KB}} = 7.4$ Гц, $J_{\text{д}} = -13.3$ Гц, 1H), 2.32 (дкв, $J_{\text{KB}} = 7.4$ Гц, $J_{\text{д}} = -13.3$ Гц, 1H), 2.35 (ддд, $J_{\text{д1}} = 4.6$ Гц, $J_{\text{д2}} = 4.6$ Гц, $J_{\text{д3}} = 5.5$ Гц, 1H), 3.12 (ддд, $J_{\text{д1}} = 2.8$ Гц, $J_{\text{д2}} = 5.5$ Гц, $J_{\text{д3}} = 7.0$ Гц, 1H), 3.79 (дд, $J_{\text{д1}} = 4.5$ Гц, $J_{\text{д2}} = -11.0$ Гц, 1H), 3.81 (дд, $J_{\text{д1}} = 4.9$ Гц, $J_{\text{д2}} = -11.0$ Гц, 1H), 4.49 (дд, $J_{\text{д1}} = 7.0$ Гц, $J_{\text{д2}} = -9.6$ Гц, 1H), 4.52 (дд, $J_{\text{д1}} = 2.8$ Гц, $J_{\text{д2}} = -9.6$ Гц, 1H), 5.72 (с, 1H), 7.17 (дддд, $J_{\text{д1}} = 1.1$ Гц, $J_{\text{д2}} = 1.1$ Гц, $J_{\text{д3}} = 7.4$ Гц, $J_{\text{д4}} = 7.4$ Гц, 1H), 7.31 (дддд, $J_{\text{д1}} = 0.5$ Гц, $J_{\text{д2}} = 1.5$ Гц, $J_{\text{д3}} = 7.4$ Гц, $J_{\text{д4}} = 8.0$ Гц, 1H), 7.41 (дддд, $J_{\text{д1}} = 0.5$ Гц, $J_{\text{д2}} = 1.5$ Гц, $J_{\text{д3}} = 7.4$ Гц, $J_{\text{д4}} = 8.0$ Гц, 1H), 7.61 (дддд, $J_{\text{д1}} = 0.5$ Гц, $J_{\text{д2}} = 1.1$ Гц, $J_{\text{д3}} = 1.9$ Гц, $J_{\text{д4}} = 8.0$ Гц, 2H). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CD₃OD, Zn/CF₃COOH, δ , м. д.): 8.1, 8.5, 9.0, 24.4, 30.0, 31.7, 50.4, 55.9, 62.1, 75.7, 77.4, 78.0, 102.6, 127.3, 129.1, 129.2, 136.3, 156.2.

2,2,7a-Триэтил-3-(гидроксиметил)-6-фенил-1,2,3,3a,4,7a-гексагидропирано[4,3-b]-пиррол-1-оксил (9). К раствору соединения **7** (1 г, 0.003 моль) в диоксане (15 мл) прибавили Hg(OAc)₂ (0.05 г, 0.00015 моль) и 5%-й раствор серной кислоты (5 мл). Перемешивали 24 ч. Контроль ТСХ (силикагель, гексан/этилацетат = 1 : 1 по объему). Реакционную массу промывали насыщенным раствором хлорида натрия (15 мл) и сушили над MgSO₄, осушитель отфильтровывали, фильтрат упарили при пониженном давлении, остаток хроматографировали на силикагеле смесью гексан/этилацетат (1 : 4). Чистое вещество кристаллизуется при затирании в эфире. Желтые кристаллы. Выход 36 %. Т. пл. 102–106 °С. ИК-спектр (KBr), ν , см⁻¹: 3369 (О–Н), 3064 (=С–Н), 2971 (С–Н), 2937 (С–Н), 2877 (С–Н), 1648 (С=С). Элементный анализ, найдено, %: С 73.10, Н 8.90, N 4.37; вычислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{O}_3\text{N}$, %: С 72.70,

H 8.54, N 4.24. Масс-спектр высокого разрешения (EI/DFS), найдено: m/z 330.2062 $[M]^+$; вычислено для $C_{20}H_{28}O_3N$: 330.2064. Спектр ЯМР 1H (400 МГц, CD_3OD , Zn/CF_3COOH , δ , м. д.): 0.89 (т, $J_T = 7.4$ Гц, 3H), 1.03 (т, $J_T = 7.3$ Гц, 3H), 1.14 (т, $J_T = 7.5$ Гц, 3H), 1.78 (дкв, $J_{KB} = 7.4$ Гц, $J_d = 13.7$ Гц, 1H), 1.91 (дкв, $J_{KB} = 7.3$ Гц, $J_d = 15.2$ Гц, 1H), 1.96 (дкв, $J_{KB} = 7.4$ Гц, $J_d = 13.7$ Гц, 1H), 1.97 (дкв, $J_{KB} = 7.3$ Гц, $J_d = 15.2$, 1H), 2.02 (дкв, $J_{KB} = 7.5$ Гц, $J_d = 14.2$ Гц, 1H), 2.07 (дкв, $J_{KB} = 7.5$ Гц, $J_d = 14.2$ Гц, 1H), 2.38 (дддд, $J_{d1} = 1.8$ Гц, $J_{d2} = 1.7$ Гц, $J_{d3} = 2.3$ Гц, $J_{d4} = 10.6$ Гц, 1H), 2.50 (ддд, $J_{d1} = 5.4$ Гц, $J_{d2} = 5.9$, $J_{d3} = 10.7$ Гц, 1H), 3.74 (дд, $J_{d1} = 5.38$ Гц, $J_{d2} = 11.5$ Гц, 1H), 3.83 (дд, $J_{d1} = 5.9$ Гц, $J_{d2} = 11.5$ Гц, 1H), 4.16 (дд, $J_{d1} = 2.3$ Гц, $J_{d2} = 12.1$ Гц, 1H), 4.50 (дд, $J_{d1} = 1.8$ Гц, $J_{d2} = 12.1$ Гц, 1H), 5.40 (д, $J_d = 1.7$ Гц, 1H), 7.39 (дддд, $J_{d1} = 0.6$ Гц, $J_{d2} = 1.4$ Гц, $J_{d3} = 7.5$ Гц, $J_{d4} = 8.0$ Гц, 2H), 7.39 (дддд, $J_{d1} = 1.2$ Гц, $J_{d2} = 1.2$ Гц, $J_{d3} = 7.5$ Гц, $J_{d4} = 7.5$ Гц, 1H), 7.62 (дддд, $J_{d1} = 0.6$ Гц, $J_{d2} = 1.2$ Гц, $J_{d3} = 1.9$ Гц, $J_{d4} = 8.0$ Гц, 2H). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CD_3OD , Zn/CF_3COOH , δ , м. д.): 6.68, 6.72, 7.5, 22.3, 29.6, 33.0, 44.8, 47.6, 59.4, 63.5, 64.0, 70.8, 94.4, 124.3, 127.7, 128.9, 133.2, 154.1. Кристаллы ($C_{20}H_{28}NO_3$) моноклинные, пространственная группа $P2_1$: $a = 12.9355(5)$, $b = 9.7189(4)$, $c = 15.3184(6)$ Å; $\beta = 106.079(2)^\circ$; $V = 1850.47(13)$ Å³; $Z = 4$; $d_{\text{выч}} = 1.186$ г/см³, $\mu = 0.079$ мм⁻¹. Параметр $wR_2 = 0.2060$ для всех 4050 независимых отражений с $2\theta < 54^\circ$; $R = 0.0589$ и GOF = 1.003 для 3138 отражений с $I > 2\sigma(I)$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Ранее мы сообщали о синтезе нитроксильного радикала **1**, содержащего 3-гидрокси-3-метил-

бутиный заместитель в положении 2 [6] (схема 1). Известно, что терминальные алкины способны обратимо присоединяться к карбонильным соединениям в условиях щелочного катализа при нагревании (реакция Фаворского) [8, 9]. Осуществление обратной реакции Фаворского на нитроксильном радикале **1** позволило бы отказаться от использования газообразного ацетилена в пользу доступного 2-гидрокси-2-метилбут-3-ина, упростив с технической точки зрения синтез ключевого радикала **2** и получаемых из него устойчивых к восстановлению нитроксильных радикалов.

К нашему удивлению, при кипячении радикала **1** в толуоле в присутствии гидроксида натрия (в условиях ретро-реакции Фаворского) вместо ожидаемого нитроксильного радикала **2** с высоким выходом было выделено другое соединение в виде желтых кристаллов. Элементный анализ и масс-спектр высокого разрешения (МСВР) этого вещества соответствовали брутто-формуле желаемого 2-этильного производного **2**. Таким образом, полученное новое соединение является изомером радикала **2**. В ИК-спектре нового соединения отсутствовали типичные для терминального ацетиленового фрагмента полосы колебаний $C\equiv C$ и $\equiv C-H$ при 2102 и 3220 см⁻¹ соответственно, вместо них наблюдались полосы при 1670 и 1614 см⁻¹, отнесенные к колебаниям двойной углерод-углеродной связи. Данные рентгеноструктурного анализа позволили приписать полученному соединению строение винилового эфира **3** (рис. 1, а).

Образование винилового эфира **3** можно объяснить последовательным протеканием ретро-

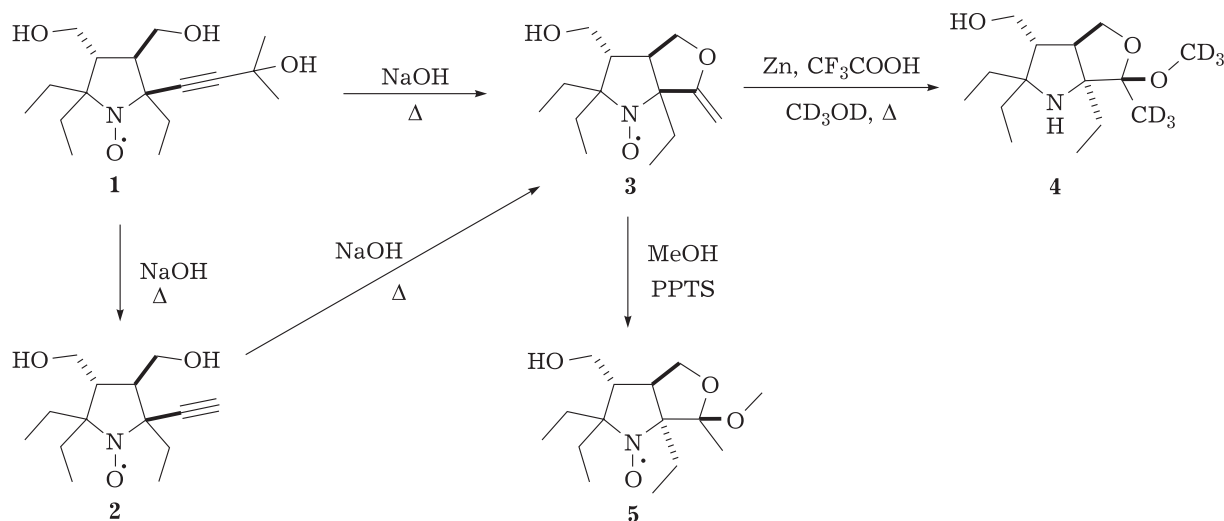


Схема 1.

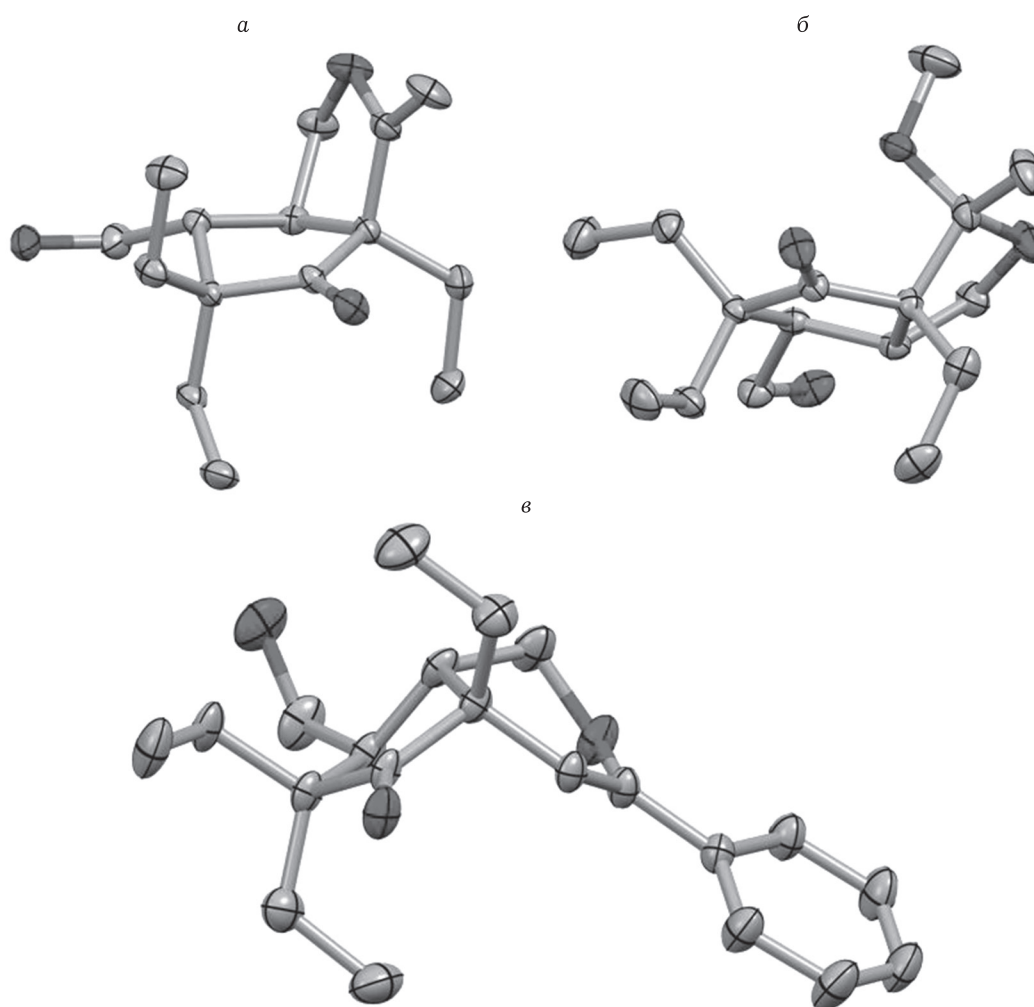


Рис. 1. Структуры нитроксильных радикалов **3** (а), **5** (б) и **9** (в), установленные методом рентгеноструктурного анализа.

реакции Фаворского и катализируемой основанием гетероциклизации с участием гидроксиметильной группы и этинильного фрагмента [10]. Для проверки этого предположения этинильный нитроксильный радикал **2** был введен в реакцию в аналогичных условиях. Из реакционной массы был выделен винильный эфир **3** с выходом 71 %. При этом в отсутствии гидроксида натрия или без нагревания соединение **3** не накапливается в реакционной массе.

Любопытно, что в спектре ^1H ЯМР, записанном после восстановления радикала **3** в системе “цинк – трифторуксусная кислота” в пердейте-рометаноле [5], сигналы атомов водорода винильного фрагмента не наблюдаются. По-видимому, в условиях пробоподготовки образца для записи ЯМР-спектра происходит обратимое присоединение метанола- D_4 по винильной группе, что приводит к обмену атомов протия на дейтерий и образованию соединения **4**. Для проверки это-

го предположения соединение **3** выдержали в метаноле в присутствии PPTS в качестве мягкого кислотного катализатора (см. схему 1). Из реакционной массы с выходом 40 % удалось выделить желтое кристаллическое вещество, для которого элементный анализ и МСВР соответствовали брутто-формуле продукта присоединения метанола. Структура соединения **5** была установлена с помощью рентгеноструктурного анализа (см. рис. 1, б).

Аналогичным образом при добавлении октанола и PPTS к раствору соединения **3** в сухом тетрагидрофуране происходит образование аддукта **6** (схема 2). Соединение **6** удалось выделить в чистом виде, его строение подтверждено данными ИК-спектра, МСВР и элементного анализа. Попытка записать спектр ЯМР ^1H после восстановления в системе “цинк – трифторуксусная кислота” в дейтерометаноле показала, что из-за обратимости присоединения спир-

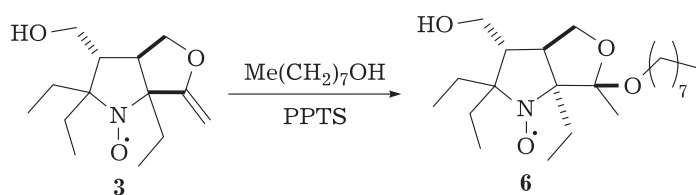


Схема 2.

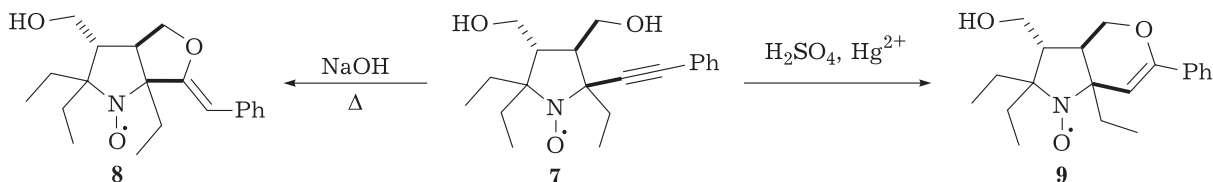


Схема 3.

тов в спектре наблюдаются сигналы соединения **4** и *n*-октанола.

Принципиальное отличие описанных выше реакций от ранее описанных подобных превращений 4,4,5,4-тетраметил-2-этинил-2-имидазол-3-оксид-1-оксила [11] заключается в том, что в последнем этинильная группа активирована акцепторным нитронилнитроксильным фрагментом, поэтому образование винилового эфира не требует катализа сильным основанием, а присоединение второй молекулы спирта с образованием ацетала, напротив, происходит в сильно щелочной среде (в условиях реакции Михаэля).

Нагревание с гидроксидом натрия нитроксильного радикала **7**, содержащего фенилэтильную группу, также приводит к циклизации. При этом образуется 6-бензилиден-1*H*-фуро[3,4-*b*]пиррольное производное **8** с выходом 47 % (схема 3). Данные ИК-спектра, МСВР и элементного анализа не противоречат структуре **8**, однако не позволяют с уверенностью определить ни размер образовавшегося цикла, ни конфигурацию двойной связи. В отличие от соединения **3**, радикал **8** не склонен к присоединению спиртов в кислых условиях, что позволяет использовать методы ЯМР для установления строения. В спектре ЯМР, записанном после кипячения в CD₃OD с цинком и трифторуксусной кислотой, помимо сигналов спиновых систем, наблюдающихся в спектре исходного соединения **7**, записанном в тех же условиях, наблюдается сигнал при 5.72 м. д., характерный для метинового протона при этиленовой связи. Симуляция спектра ЯМР ¹H по форме полной линии спектра дает картину спин-спиновых взаимодействий, полностью соответствующую спиновым систе-

мам структуры **8**. Для определения размера образовавшегося цикла использована двумерная корреляция ¹H-¹³C HMBC (Heteronuclear Multiple-Bond Correlation Spectroscopy, гетерогенная корреляционная спектроскопия с множественными связями). Наличие кросс-пика между сигналом атома углерода фрагмента O-C= при 156.2 м. д. и сигналами протонов метиленовых фрагментов этильной группы и в положении 4 1*H*-фуро[3,4-*b*]пиррольного цикла при 2.15, 2.32 м. д. и 4.49, 4.52 м. д. соответственно указывает на образование пятичленного цикла. В спектре ¹H-¹H NOESY (Nuclear Overhauser effect spectroscopy, ядерная спектроскопия эффекта Оверхаузера) наблюдаются кросс-пики между сигналом метинового протона в виниловом эфире при 5.72 м. д. и сигналами протонов соседней этильной группы при 1.06 и 2.15 м. д., что указывает на *Z*-конфигурацию бензилиденового фрагмента.

Примечательно, что циклизация соединения **7** может происходить и в условиях реакции Кучерова, однако при этом был выделен другой радикал, **9**, изомерный соединению **8** (см. схему 3). Данные МСВР и элементного анализа этого соединения соответствуют брутто-формуле радикала **8**. ИК- спектры соединений **8** и **9**, а также их ЯМР-спектры, записанные после восстановления нитроксильной группы, очень похожи. Строение соединения **9** установлено на основании данных рентгеноструктурного анализа (см. рис. 1, в).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Установлено, что 2-алкинил-3-гидроксиметилпирролидин-1-оксиды способны вступать во внутримолекулярную реакцию гетероциклизации с образованием 5- или 6-членного цикла в за-

висимости от условий. Так, при нагревании с гидроксидом натрия образуются производные 1*H*-фууро[3,4-*b*]пиррол-1-оксилов, а в условиях реакции Кучерова циклизация может происходить иначе, с образованием гексагидропирано[4,3-*b*]пиррол-1-оксила. Показано, что 2,2,6а-триэтил-3-(гидроксиметил)-6-метилгексагидро-1*H*-фууро[3,4-*b*]пиррол-1-оксил способен легко и обратимо присоединять спирты по винильной группе. Эта реакция может быть полезна для синтеза спин-меченых соединений и полирадикальных структур.

Исследование выполнено при поддержке гранта Российского научного фонда № 23-13-00178, <https://rscf.ru/project/23-13-00178/>

Авторы выражают благодарность сотрудникам Химического исследовательского центра коллективного пользования СО РАН за регистрацию ИК-, УФ-, ЯМР- и МСВР-спектров и проведение элементного анализа.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 B      N. M., Hankovsky O. H., S  r S. P., Jerkovich G., Hideg K. Synthesis of alkynyl-substituted pyrrolidin-1-yloxy radicals from 1-pyrroline *N*-oxide nitrones and alkynylmagnesium bromides // *Synthesis*. 1996. No. 2. P. 204–208.
- 2 S  r S. P., Jek   J., Fajer P., Hideg K. Synthesis and reactions of new alkynyl substituted nitroxide radicals // *Synthesis*. 1999. No. 6. P. 1039–1045.
- 3 S  r S. P.,       E., Jek   J., Hideg K. Synthesis of spiro[pyrrolidine-2,2'-adamantane] nitrones and nitroxides // *Synthesis*. 2005. No. 2. P. 255–259.
- 4 Balog M., Ab   C., K  lai T., Steinhoff H.-J., Jek   J., Hideg K. Synthesis of new paramagnetic fatty acids and lipophilic spin labels // *Synthesis*. 2007. No. 11. P. 1663–1670.
- 5 Dobrynin S. A., Usatov M. S., Zhurko I. F., Morozov D. A., Polienko Yu. F., Glazachev Yu. I., Parkhomenko D. A., Tyumentsev M. A., Gatilov Yu. V., Chernyak E. I., Bagryanskaya E. G., Kirilyuk I. A. A simple method of synthesis of 3-carboxy-2,2,5,5-tetraethylpyrrolidine-1-oxyl and preparation of reduction-resistant spin labels and probes of pyrrolidine series // *Molecules*. 2021. Vol. 26, No. 19. Art. 5761.
- 6 Dobrynin S. A., Gulman M. M., Morozov D. A., Zhurko I. F., Taratayko A. I., Sotnikova Yu. S., Glazachev Yu. I., Gatilov Yu. V., Kirilyuk I. A. Synthesis of sterically shielded nitroxides using the reaction of nitrones with alkynylmagnesium bromides // *Molecules*. 2022. Vol. 27, No. 21. Art. 7626.
- 7 Ovcherenko S. S., Chinak O. A., Chechushkov A. V., Dobrynin S. A., Kirilyuk I. A., Krumkacheva O. A., Richter V. A., Bagryanskaya E. G. Uptake of cell-penetrating peptide RL2 by human lung cancer cells: monitoring by electron paramagnetic resonance and confocal laser scanning microscopy // *Molecules*. 2021. Vol. 26, No. 18. Art. 5442.
- 8 Собенина Л. Н., Томилин Д. Н., Петрова О. В., Михалева А. И., Трофимов Б. А. Синтез вторичных пропаргильных спиртов из ароматических и гетероароматических альдегидов и ацетилена в системе KOH-H₂O-DMCO // *Журн. орган. химии*. 2013. Т. 49, № 3. С. 369–372.
- 9 Smeyanov A., Schmidt A. K₃PO₄-KOH mixture as efficient reagent for the deprotection of 4-aryl-2-methyl-3-butyne-2-ols to terminal acetylenes // *Synth. Commun*. 2013. Vol. 43, No. 20. P. 2809–2816.
- 10 Brinkmann C., Barrett A. G. M., Hill M. S., Procopiou P. A., Reid S. Alkaline earth catalysis of alkynyl alcohol hydroalkoxylation/cyclization // *Organometallics*. 2012. Vol. 31, No. 20. P. 7287–7297.
- 11 Tretyakov E., Tolstikov S., Mareev A., Medvedeva A., Romanenko G., Stass D., Bogomyakov A., Ovcharenko V. New cascade synthesis of nitronyl nitroxides and a new synthetic approach to imino nitroxides // *Eur. J. Org. Chem*. 2009. Vol. 2009, No. 15. P. 2548–2561.