

Синтез парамагнитных производных спиропиранов

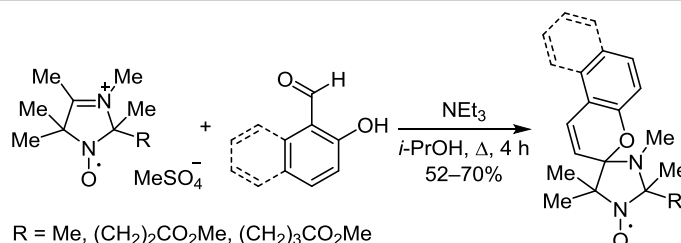
Андрей И. Таратайко^{1,2*}, Татьяна В. Рыбалова^{1,2}, Владимир А. Резников^{1,2}

¹ Новосибирский институт органической химии им. Н. Н. Ворожцова СО РАН,
пр. Академика Лаврентьева, 9, Новосибирск 630090, Россия; e-mail: taratayko@nioch.nsc.ru

² Новосибирский государственный университет,
ул. Пирогова, 2, Новосибирск 630090, Россия; e-mail: a.tarataiko@gs.nsu.ru

Поступило 18.07.2018

Принято 15.09.2018



Конденсацией парамагнитных *N*-иминиевых солей с *o*-гидроксиароматическими альдегидами получены парамагнитные производные спиропирана. Структуры трех из шести синтезированных радикалов доказаны с помощью ПСА.

Ключевые слова: имидазолидины, *N*-иминиевые соли, нитроксильные радикалы, спиропираны, спиновые зонды

К настоящему времени синтезировано большое количество нитроксильных радикалов различного строения, содержащих флуоресцентный заместитель.¹ Соединения этого класса используются в различных биохимических исследованиях. Их применение основано на явлении внутримолекулярного тушения флуоресценции парамагнитным центром – нитроксильной группой.² В биологических системах нитроксильный радикал претерпевает превращение в диамагнитный продукт, что при наличии в составе молекулы флуорофорной группы сопровождается ростом интенсивности флуоресценции. Данное превращение может быть зарегистрировано методом флуориметрии с высокой точностью, что позволяет использовать спин-меченые люминофоры для исследования окислительно-восстановительного потенциала живых систем,^{3a,b} для измерения концентрации биогенных восстановителей (в частности аскорбиновой кислоты).^{3c} Также известно, что ряд заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, различные виды раковых заболеваний, вызывают накопление в организме кислород-центрированных радикалов. Использование спин-меченых люминофоров дает возможность измерять концентрацию подобных радикалов при очень низких ее значениях, что позволяет рассматривать спин-меченые люминофоры как инструмент диагностики указанных болезней уже на ранних стадиях.⁴

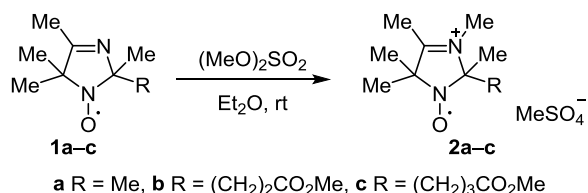
Выбранные нами в качестве люминофорного фрагмента спиропираны находят применение в органической химии в качестве предшественников фоточувствительных материалов,^{5a} детекторов ионов тяжелых металлов,^{5b,c} а также в качестве pH-чувствительных сенсоров.^{5d,e} Применение спиропиранов основано на возможности установления равновесия ациклической и циклической форм, которое зависит от кислотности среды и присутствия ионов металлов. При размыкании пиранового цикла происходит увеличение длины сопряжения в π-системе, что влечет за собой bathochromный сдвиг в оптическом спектре поглощения, который легко определяется спектрофотометрически.⁶ Таким образом, спиропирановый фрагмент может одновременно применяться как флуоресцентный заместитель и как pH-чувствительный фрагмент, что делает парамагнитные производные спиропиранов мульти-сенсорными системами для различных биофизических исследований.

Нам удалось обнаружить единственную статью, в которой описывается синтез спин-меченых производных спиропиранов на основе нитроксильного радикала 2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-оксила.⁷ Представляется маловероятной возможность использования этих соединений в качестве сенсоров в реальных биологических системах в силу значительной удаленности спиропиранового фрагмента от нитроксильной группы.

В данной работе предлагается новый подход к синтезу спин-меченых производных спиропиранов, где оба функциональных фрагмента (спиропирановый и нитроксильный) расположены в молекуле в непосредственной близости друг от друга.

Синтез исходных парамагнитных *N*-иминиевых солей 3-имидазолина осуществляли по литературной методике взаимодействием радикалов **1a–c** с диметилсульфатом в безводном Et₂O (схема 1).⁸

Схема 1



Полученные *N*-иминиевые соли **2a–c** вводились в реакцию с салициловым альдегидом и 2-гидрокси-нафтадьдегидом в кипящем *i*-PrOH с добавлением эквимольного количества NEt₃. Под действием основания *N*-иминиевые соли превращались в соответствующие енамины, которые далее последовательно вступали в реакции конденсации и внутримолекулярной нуклеофильной циклизации с образованием желаемых производных спиропиранов **3, 4 a–c** с выходами 52–70% (схема 2, табл. 1).

Схема 2

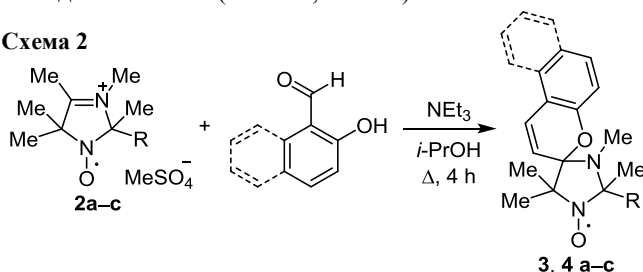


Таблица 1. Выходы соединений **3, 4 a–c**

Соединение	R	Исходный альдегид	Выход, %
3a	Me	Салициловый альдегид	52
3b	(CH ₂) ₂ CO ₂ Me	Салициловый альдегид	70
3c	(CH ₂) ₃ CO ₂ Me	Салициловый альдегид	64
4a	Me	2-Гидрокси-нафтадьдегид	61
4b	(CH ₂) ₂ CO ₂ Me	2-Гидрокси-нафтадьдегид	57
4c	(CH ₂) ₃ CO ₂ Me	2-Гидрокси-нафтадьдегид	55

Полученные соединения – желтые иглы, обладающие ярко выраженным сольватохромизмом, который, по всей вероятности, связан с равновесием циклическая – ациклическая форма в растворах, характерным для спиропиранов (рис. 1).⁶

Спектры электронного парамагнитного резонанса (ЭПР) полученных соединений представляют собой классический триплет с константой сверхтонкого взаимодействия (СТВ) на атоме азота 14.3–14.9 Гс.

Строение радикалов **3a, 4a,c** было доказано, в том числе и с помощью PCA (рис. 2–4).

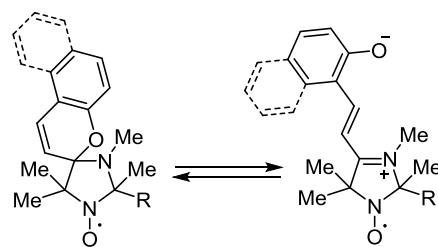


Рисунок 1. Циклическая и ациклическая форма соединений **3, 4 a–c** в растворах.

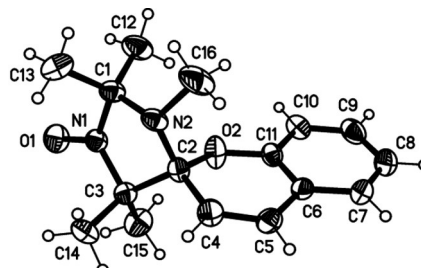


Рисунок 2. Молекулярная структура соединения **3a** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 30% вероятностью.

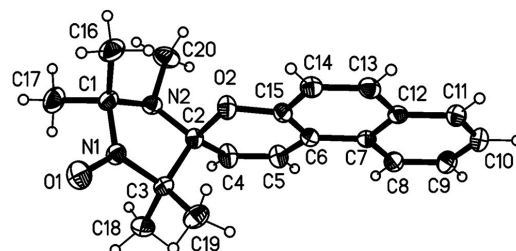


Рисунок 3. Молекулярная структура соединения **4a** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 30% вероятностью.

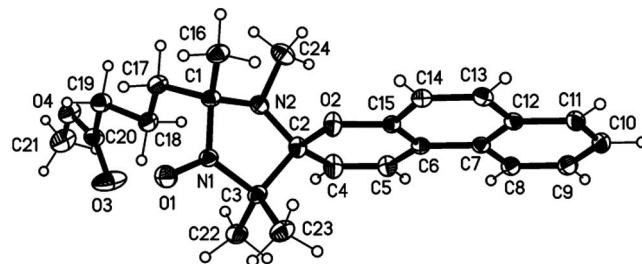


Рисунок 4. Молекулярная структура соединения **4c** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 30% вероятностью.

Таким образом, в данной работе показано, что при взаимодействии парамагнитных *N*-иминиевых солей с *o*-гидроксиароматическими альдегидами образуются парамагнитные производные спиропиранов, являющиеся потенциальными спиновыми зондами для биофизических исследований.

Экспериментальная часть

ИК спектры зарегистрированы на спектрометре Bruker IFS-66 в таблетках KBr (концентрация 0.25%, толщина таблетки 1 мм). Элементный анализ выполнен

на CHNS-анализаторе EA-3000. Спектры ЭПР записаны на спектрометре Bruker ESP-300 для 10^{-5} М растворов в CHCl_3 . Температуры плавления определены на микронагревательном столике Voetius и не исправлены. Для выделения целевых соединений методом колоночной хроматографии использован силикагель Macherey-Nagel Standard silica 60, 0.063–0.2 мм, 0–230 меш.

Использованные в работе реактивы приобретены в компаниях Sigma-Aldrich и Acros Organics и использованы без дополнительной очистки.

Синтез соединений 3, 4 а–с (общая методика). Раствор 0.28 мл (2 ммоль) NEt_3 в 2 мл *i*-PrOH при перемешивании добавляют по каплям к кипящей смеси 2 ммоль соответствующего радикала **2а–с** и 2 ммоль альдегида в 28 мл *i*-PrOH в течение 0.5 ч. Полученную темно-красную смесь кипятят в течение 4 ч. Растворитель отгоняют при пониженном давлении, продукт реакции выделяют методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюент CHCl_3 –MeOH, 50:1.

(2,2,3,5,5-Пентаметил-1H-спиро[имидазолидин-4,2'-хромен]-1-ил)оксиданил (3a). Выход 284 мг (52%), желтые иглы, т. пл 103.3–103.5 °С (гексан). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2981, 1487, 1272, 962, 752. Найдено, %: С 70.38; Н 7.50; N 10.28. $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: С 70.30; Н 7.74; N 10.25. Спектр ЭПР: a_N 14.9 Гс, g_{iso} 2.0051.

[2,3,5,5-Тетраметил-2-(3'-метокси-3'-оксопропил)-1H-спиро[имидазолидин-4,2'-хромен]-1-ил)оксиданил (3b). Выход 483 мг (70%), желтые иглы, т. пл 49.7–51.2 °С (гексан). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2935, 1732 (C=O), 1487, 1265, 964, 777. Найдено, %: С 66.14; Н 7.27; N 8.21. $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: С 66.07; Н 7.30; N 8.11. Спектр ЭПР: a_N 14.3 Гс, g_{iso} 2.0051.

[2,3,5,5-Тетраметил-2-(4'-метокси-4'-оксобутил)-1H-спиро[имидазолидин-4,2'-хромен]-1-ил)оксиданил (3c). Выход 460 мг (64%), желтые иглы, т. пл 76.5–79.5 °С (гексан). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2993, 1738 (C=O), 1487, 1259, 962, 764. Найдено, %: С 66.66; Н 7.49; N 7.75. $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: С 66.83; Н 7.57; N 7.79. Спектр ЭПР: a_N 14.5 Гс, g_{iso} 2.0051.

(2',2',3',5',5'-Пентаметил-1'H-спиро[бензо]хромен-3,4'-имидазолидин]-1'-ил)оксиданил (4a). Выход 395 мг (61%), желтые иглы, т. пл 141.7–144.7 °С (гексан). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2985, 1462, 1286, 985, 746. Найдено, %: С 74.56; Н 7.02; N 8.76. $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: С 74.28; Н 7.17; N 8.66. Спектр ЭПР: a_N 14.8 Гс, g_{iso} 2.0051.

[2',3',5',5'-Тетраметил-2'-(3-метокси-3-оксопропил)-1'H-спиро[бензо]хромен-3,4'-имидазолидин]-1'-ил)оксиданил(4b). Выход 450 мг (57%), желтые иглы, т. пл 136.5–136.7 °С (гексан). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2981, 1737 (C=O), 1463, 1168, 987 748. Найдено, %: С 70.07; Н 6.68; N 7.19. $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: С 69.85; Н 6.88; N 7.08. Спектр ЭПР: a_N 14.4 Гс, g_{iso} 2.0051.

[2',3',5',5'-Тетраметил-2'-(4-метокси-4-оксобутил)-1'H-спиро[бензо]хромен-3,4'-имидазолидин]-1'-ил)оксиданил (4c). Выход 450 мг (55%), желтые иглы, т. пл 87.0–89.6 °С (гексан). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2951,

1737 (C=O), 1462, 1170, 987, 752. Найдено, %: С 70.48; Н 7.07; N 6.97. $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: С 70.39; Н 7.14; N 6.84. Спектр ЭПР: a_N 14.6 Гс, g_{iso} 2.0051.

Рентгеноструктурное исследование соединений 3a и 4a,c проведено при 23 °С (соединения **3a** и **4a**) и при –73 °С (соединение **4c**) на дифрактометре Bruker Карра Apex II с CCD-детектором по стандартной методике (MoK α -излучение, графитовый монохроматор, ω -сканирование, $2\theta_{\text{max}}$ 54.1°, 54.20° и 55.20° соответственно). Кристаллы, пригодные для PCA, получены медленным упариванием растворов соединений **3a** и **4a,c** в гептане. Структуры соединений **3a** и **4a,c** расшифрованы прямым методом с использованием комплекта программ SHELX97.⁹ Положения всех неводородных атомов уточнены в анизотропном приближении независимо, положения атомов водорода рассчитаны геометрически и включены в уточнение по модели "наездник" с зависимыми тепловыми параметрами. Полный набор рентгеноструктурных данных депонирован в Кембриджском банке структурных данных (депоненты CCDC 1864456, CCDC 1864457, CCDC 1864458 соответственно).

Исследование выполнено при финансовой поддержке Минобрнауки РФ (грант 14.W03.31.0034).

Все спектры записаны и данные элементного анализа получены в центре коллективного пользования Новосибирского института органической химии им. Н. Н. Ворожцова СО РАН.

Список литературы

- (a) Braslau, R.; Rivera, F. III; Lilie, E.; Cottman, M. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 238. (b) Kalai, T.; Hideg, E.; Ayaydin, F.; Hideg, K. *Photochem. Photobiol. Sci.* **2013**, *432*. (c) Keddie, D. J.; Fairfull-Smith, K. E.; Bottle, S. E. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 3135. (d) Sviridenko, F. B.; Stass, D. V.; Kobzeva, T. V.; Tretyakov, E. V.; Klyatskaya, S. V.; Mshvidobadze, E. V.; Vasilevsky, S. F.; Molin, Y. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 2807.
- Vinayak, R.; Ranjan, D. *J. Phys. Chem. A* **2014**, *118*, 8689.
- (a) Hirose, S.; Arai, S.; Takeoka, S. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 4845. (b) Morrow, B. J.; Keddie, D. J.; Gueven, N.; Lavin, M. F.; Bottle, S. E. *Free Radical Biol. Med.* **2010**, *49*, 67. (c) Matsuoka, Y.; Yamato, M.; Yamasaki, T.; Mito, F.; Yamada, K. *Free Radical Biol. Med.* **2012**, *53*, 2112.
- Shi, T.; Zhao, D.; Wang, H.; Feng, S.; Liu, S.; Xing, J.; Qu, Y.; Gao, P.; Sun, X.; Zhao, M. *Neurotherapeutics* **2013**, *10*, 340.
- (a) Min, J.; Choi, J.-W.; Lee, W. H.; Kim, U. R. *Biosens. Bioelectron.* **1998**, *13*, 1151. (b) Natali, M.; Soldi, L.; Giordani, S. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 7612. (c) Yagi, S.; Nakamura, S.; Watanabe, D.; Nakazumi, H. *Dyes Pigm.* **2009**, *80*, 98. (d) You, Q. H.; Fan, L.; Chan, W. H.; Lee, A. W. M.; Shuang, S. *RSC Adv.* **2013**, *3*, 15762. (e) Dong, M.; Wang, Y. W.; Peng, Y. *Supramol. Chem.* **2013**, *25*, 116.
- Lukyanov, B. S.; Lukyanova, M. B. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2005**, *41*, 281. [Химия гетероцикл. соединений **2005**, 323.]
- Nakatsuji, S.; Ogawa, Y.; Takeuchi, S.; Akutsu, H.; Yamada, J.; Naito, A.; Sudo, K.; Yasuoka, N. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **2000**, *2*, 1969.
- Reznikov, V. A.; Volodarskii, L. B. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1990**, *26*, 643. [Химия гетероцикл. соединений **1990**, 772.]
- Sheldrick, G. M. *Acta Crystallogr., Sect. A: Found. Crystallogr.* **2008**, *A64*, 112.