

САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ

На правах рукописи

Стукалов Александр Юрьевич

**Окислительное присоединение *N*-аминофталимида к сопряженным
непредельным карбонильным соединениям и имидам как путь к
1,3-оксазолам, 1,2- и 1,3-диазолам**

Специальность 02.00.03 – органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата химических наук

Санкт-Петербург

2018

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет»

Научный руководитель: доктор химических наук, профессор
Кузнецов Михаил Анатольевич

Официальные оппоненты: доктор химических наук, профессор Трушков
Игорь Викторович, ФГАОУ ВО «Российский
университет дружбы народов»

доктор химических наук, доцент Макаренко
Сергей Валентинович, ФГБОУ ВО «Российский
государственный педагогический университет им.
А.И. Герцена»

Ведущая организация: ФГБУН Институт органической химии им. Н.Д.
Зелинского РАН (Москва)

Защита состоится 21 июня 2018 г. в 11:00 часов на заседании диссертационного совета Д 212.232.28 по защите докторских и кандидатских диссертаций при Санкт-Петербургском государственном университете по адресу: 199004, Санкт-Петербург, Средний пр., д. 41/43, Большая химическая аудитория.

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке им. А. М. Горького, СПбГУ, Университетская наб., д. 7/9 и на сайте www.spbu.ru

Автореферат разослан « ____ » _____ 2018 г.

Учёный секретарь
диссертационного совета



/В. Н. Сорокоумов/

1. Общая характеристика работы

Актуальность темы. Азиридины нашли широкое применение в органическом синтезе благодаря тому, что энергия напряжения трехчленного цикла является движущей силой множества различных реакций, идущих с его раскрытием. Если с азиридиновым циклом связан непредельный заместитель, становятся возможными разнообразные превращения в азагетероциклы большего размера, например, переход от азиридинов к азотсодержащим пятичленным гетероциклам. Это создаёт предпосылки для разработки новых общих методов синтеза азолов на основе трансформаций легкодоступных производных азиридина с непредельными функциональными заместителями. Оксазольный цикл присутствует в структурах ряда макроциклических природных соединений и синтетических препаратов. Некоторые оксазолы обладают флуоресцентными свойствами, что может найти применение в создании перспективных оптических материалов и сенсорных элементов. Алкинильный заместитель служит удобным, легко функционализируемым блоком для построения более сложных систем, однако немногочисленные известные синтезы 5-алкинилоксазолов приводят к ним с весьма умеренными суммарными выходами. Поэтому разработка альтернативного подхода к синтезу этих веществ представляет актуальную задачу. Важность соединений, содержащих пиразольный и имидазольный фрагмент, не нуждается в доказательствах: они проявляют разнообразную биологическую активность, могут использоваться как люминофоры и лиганды в комплексах переходных металлов.

Очевидно, что разработка новых методов синтеза пятичленных азотистых гетероциклов – оксазолов, пиразолов и имидазолов – является **актуальным направлением**. А целью данной диссертационной работы стало исследование возможности получения этих азолов путём окислительного присоединения *N*-аминофталимида к α,β -непредельным кетонам и имидам и последующего расширения цикла *N*-фталимидоазиридинов с непредельными заместителями.

Научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы

В результате проделанной работы разработан новый метод синтеза 5-(триметилсилилэтинил)оксазолов, основанный на термоллизе 2-(3-(триметилсилил)пропиноил)азиридинов, полученных из легко доступных замещенных акриловых кислот и бис(триметилсилил)ацетилена.

Получен и охарактеризован широкий ряд ранее практически не исследованных 2-имидазил-1-фталимидоазиридинов.

Показано, что от соединений с 1-азадиеновым скелетом можно перейти как к 1-арилпиразолам, так и к 1-арилсульфонилимидазолам. Определяющую роль в этом играет заместитель при атоме азота в исходных α,β -непредельных имидах.

Обнаружено, что термическое расширение цикла 2-сульфонилимидоил-1-фталимидоазиридинов сопровождается внутримолекулярной 1,3-миграцией сульфонильного заместителя от одного атома азота к другому и приводит к менее стерически загруженным 1-сульфонилимидазолам.

Положения, выносимые на защиту:

Способ получения ди- и тризамещенных 5-(триметилсилилэтинил)оксазолов на основе легко доступных акриловых кислот и бис(триметилсилил)ацетилен.

Образование 1,3,5-триарилпиразолов с заданным расположением заместителей в результате [4+1]-аннелирования 1,2,4-триарил-1-азабута-1,3-диенов и синтетического эквивалента фталимидонитрена.

Способ синтеза неизвестных ранее 2-(*N*-сульфонилимидоил)-1-фталимидоазиридинов и их термическое расширение в *N*-сульфонилимидазолы, включающее внутримолекулярную миграцию сульфонильной группы.

Методология и методы исследования. При выполнении диссертационной работы использовались методы классической органической химии для синтеза соединений и современные инструментальные методы исследования (1D и 2D-спектроскопия ЯМР на различных ядрах, масс-спектрометрия, рентгеноструктурный анализ) для их характеристики и подтверждения строения.

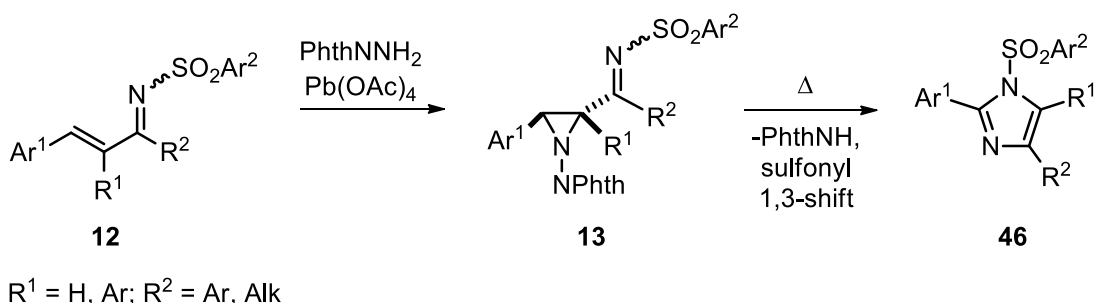
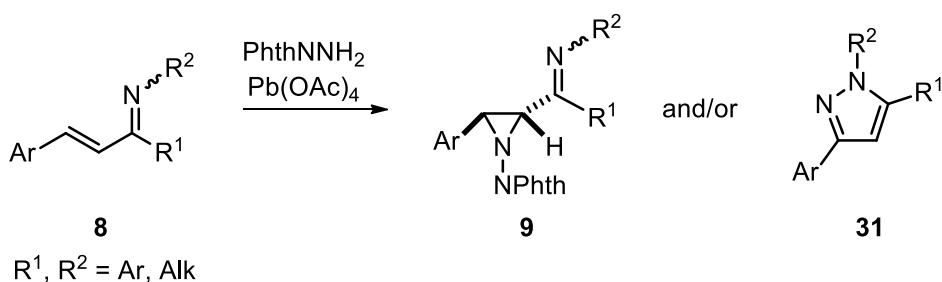
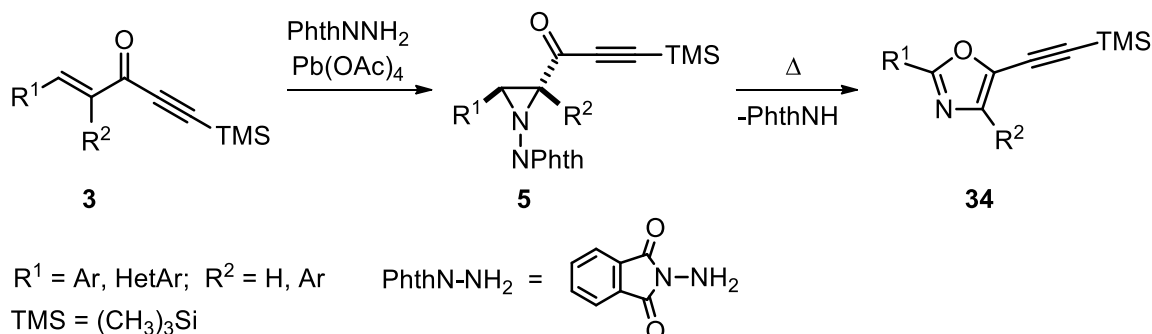
Личный вклад автора состоит в активном участии в формулировке цели, задач и выводов данной диссертационной работы, в выработке методологии исследования, в получении экспериментальных данных и последующей интерпретации собранных результатов, а также в подготовке докладов на конференциях и написании статей по теме исследования.

Степень достоверности и апробация работы. Основное содержание диссертационной работы опубликовано в трёх статьях в рецензируемых международных журналах. Результаты исследования доложены на трёх Всероссийских конференциях.

Структура и объем работы. Диссертация изложена на 162 стр. и включает введение, литературный обзор, обсуждение результатов, экспериментальную часть, выводы, список сокращений и условных обозначений, список цитируемой литературы, насчитывающий 177 наименований, и приложение. Основным предметом обсуждения в данной работе являются 2-ацил- и 2-имидазолазиридины и их превращение в азолы. В соответствии с этим, литературный обзор посвящен реакциям расширения азиридинового цикла с непосредственно связанными непредельными заместителями в азагетероциклы большего размера. Экспериментальная часть содержит методики проведённых реакций, а также описание физических свойств и спектральных характеристик полученных в ходе работы соединений.

2. Основное содержание работы

Данная работа посвящена разработке нового общего подхода к синтезу азолов **31,34,46** путём окислительного присоединения *N*-аминофталимида к алкенинонам **3** и непредельным имидам **8,12**, и последующих термических превращений полученных *N*-фталимидазиридинов **5,13** (номера соединений соответствуют тексту диссертации).



2.1. Синтез исходных соединений

Ениноны **3a-k** (табл. 1) получили ацилированием бис(триметилсилил)ацетилена (BTMSA) хлорангидридами, синтезированными из непредельных кислот **2** и оксалилхлорида. По аналогии с ацилированием по Фриделю-Крафтсу, в этой реакции требуется использование эквивалента хлорида алюминия. Замещение второй триметилсилильной группы не происходит, так как введенный к тройной связи электроноакцепторный заместитель существенно снижает ее активность. Соединения **3b,d,g-k** получены впервые, а кетоны **3a,c,e,f** описаны в литературе. Состав и строение всех новых соединений подтверждены с помощью спектров ЯМР ^1H и ^{13}C и масс-спектров высокого разрешения.

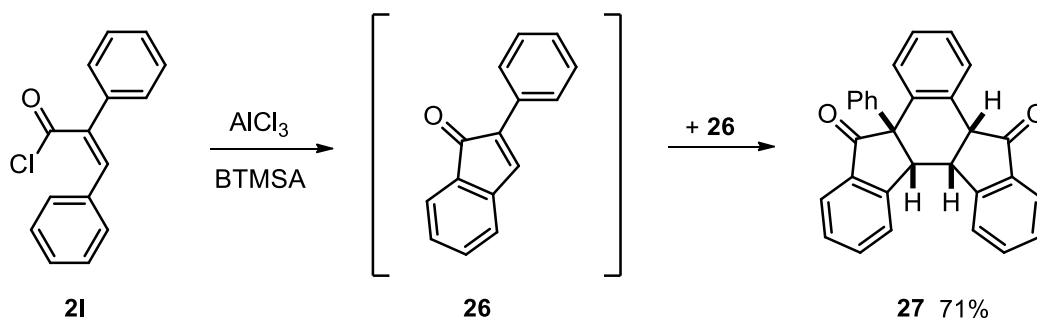
Таблица 1

$$\begin{array}{c}
 \text{R}^1\text{CH}=\text{C}(\text{R}^2)\text{CO}_2\text{H} \xrightarrow[\text{CH}_2\text{Cl}_2, 0^\circ\text{C}]{(\text{COCl})_2, \text{DMF}} \text{R}^1\text{CH}=\text{C}(\text{R}^2)\text{COCl} \xrightarrow[\text{CH}_2\text{Cl}_2, 2\text{ h}]{\text{BTMSA}, \text{AlCl}_3, 0^\circ\text{C}} \text{R}^1\text{CH}=\text{C}(\text{R}^2)\text{C}(=\text{O})\text{C}\equiv\text{C-TMS} \\
 \text{19a-k, 20i} \qquad \qquad \qquad \text{2a-l} \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \text{3a-k}
 \end{array}$$

Кислота	R ¹	R ²	Хлорангидрид	Енинон	Выход, %
19a	4-NO ₂ C ₆ H ₄	H	2a	3a	73
19b	4-ClC ₆ H ₄	H	2b	3b	84
19c	Ph	H	2c	3c	91
19d	4-MeC ₆ H ₄	H	2d	3d	90
19e	4-MeOC ₆ H ₄	H	2e	3e	82
19f	2-Thienyl	H	2f	3f	82
19g	3-Thienyl	H	2g	3g	89
19h	<i>N</i> -Phenylpyrazol-4-yl	H	2h	3h	77
19i	Ph	Ph	2i	3i	84
19j	Ph	4-MeOC ₆ H ₄	2j	3j	82
19k	Ph	4-NO ₂ C ₆ H ₄	2k	3k	66
20i*	Ph	Ph	2l*	3l*	-

* (Z)-изомер.

Попытка синтеза кетона **3l** с (Z)-конфигурацией двойной связи из хлорангидрида **2l** не увенчалась успехом. Оказалось, что этот хлорангидрид в присутствии AlCl₃ не взаимодействует с бис(триметилсилил)ацетиленом, а вместо этого в результате внутримолекулярного ацилирования 3-фенильного кольца и последующего [4+2]-циклоприсоединения превращается в дикетон **27**.



Полицикл **27** ранее был получен из 2-фенилинден-1-она (**26**), и характеристики выделенного нами препарата **27** согласуются с литературными данными.

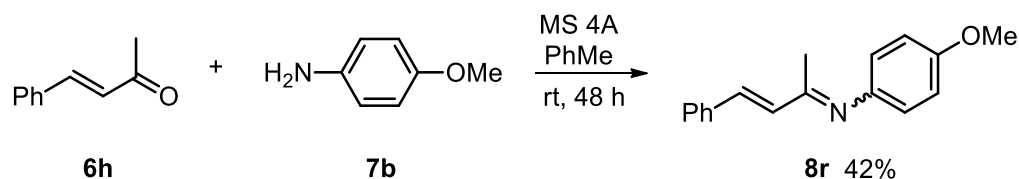
N-Арил(алкил)имины **8a-p** (табл. 2) с хорошими выходами получены из халконов и анилинов или алкиламинов в присутствии TiCl₄/Et₃N.

Таблица 2

$\text{R}^3 = 4\text{-XC}_6\text{H}_4$

Кетон	R ¹	R ²	Амин	X	Имин	Выход, %
6a	H	H	7a	Me	8a	61
6b	Me	H	7b	OMe	8b	91
6b	Me	H	7c	Cl	8c	67
6b	Me	H	7d	Br	8d	56
6b	Me	H	7e	CO ₂ Me	8e	66
6c	OMe	H	7a	Me	8f	54
6c	OMe	H	7c	Cl	8g	53
6c	OMe	H	7f	CN	8h	67
6c	OMe	H	7g	NO ₂	8i	76
6d	Cl	H	7b	OMe	8j	69
6d	Cl	H	7a	Me	8k	64
6e	NO ₂	H	7b	OMe	8l	77
6f	Me	OMe	7b	OMe	8m	88
6g	Me	NO ₂	7b	OMe	8n	70
6a	H	H	7h	R ³ = Bn	8o	85
6a	H	H	7i	R ³ = <i>i</i> -Pr	8p	87

Имин **8r** был получен в результате многочасового перемешивания бензилиденацетона **6h** с 4-метоксианилином **7b** над молекулярными ситами.

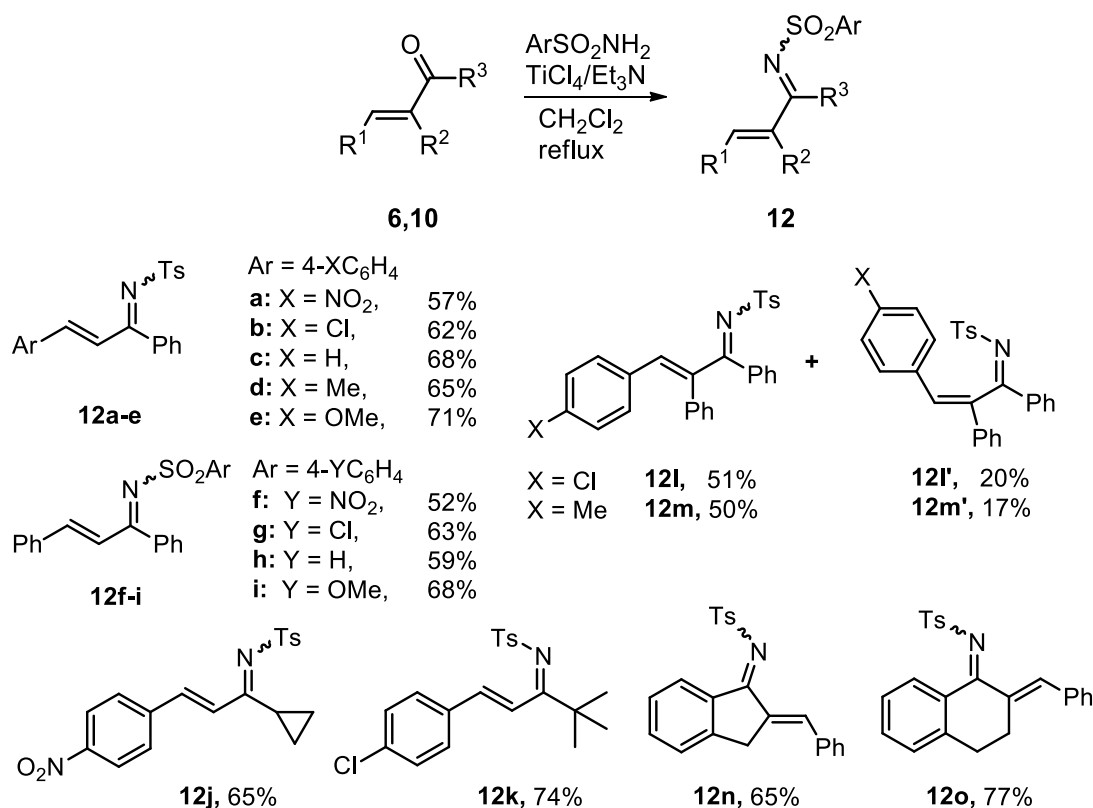


Согласно спектрам ЯМР ¹H и ¹³C, непредельные имины **8** существуют в виде смеси (*E/Z*)-изомеров по связи C=N. В большинстве случаев при комнатной температуре их (*E/Z*)-изомеризация идёт медленно в шкале времени ЯМР, в спектрах можно зафиксировать присутствие обеих форм, однако в спектре ЯМР ¹H соединения **8i** видны лишь усредненные, сильно уширенные сигналы, и только при -20 °C удастся наблюдать два комплекта сигналов, соответствующих двум изомерным формам. Это согласуется с уже наблюдавшейся ранее зависимостью: чем более π-электроноакцепторный заместитель стоит у атома азота в

N-арилиминах, т.е. чем сильнее его сопряжение с неподделенной парой атома азота, тем ниже барьер изомеризации и ниже температура коалесценции.

N-Сульфонилимины **12** получены с хорошими выходами из известных непредельных кетонов с (*E*)-конфигурацией двойной связи и арилсульфонамидов также при использовании системы TiCl₄/Et₃N (табл. 3). Поскольку арилсульфонамиды менее активны чем арил(алкил)амины, для завершения реакции требуется многочасовое кипячение. Как правило, изменения конфигурации связи C=C в условиях реакции не наблюдалось, однако в двух случаях были получены смеси (*E/Z*)-стереоизомеров, **12l,l'** и **12m,m'**, которые были разделены хроматографически. При этом, согласно данным РСА, имины **12l** (1*E*,2*E*)- и **12l'** (1*Z*,2*Z*)-имеют и различную конфигурацию связи C=N.

Таблица 3



Обычно *N*-сульфонилимины имеют невысокий барьер (*E/Z*)-изомеризации по связи C=N, что проявляется уширением некоторых сигналов в спектрах ЯМР ¹H и ¹³C иминов **12a-j** и **12l-o**, снятых при комнатной температуре. В противоположность этому, сильно скрученные имины **12l',m'** с (*Z*)-конфигурацией и связи C=C, и связи C=N имеют в спектрах ЯМР при комнатной температуре один комплект сигналов с узкими линиями, что говорит об отсутствии медленных в шкале времени ЯМР динамических процессов.

Исходя из стерических соображений и отсутствия уширения сигналов в спектрах ЯМР ¹H и ¹³C при комнатной температуре, можно полагать, что имин **12k** с *tert*-бутильным заместителем, скорее всего, имеет фиксированную (*E*)-конфигурацию связи C=N.

2.2. Окислительное присоединение *N*-аминофталимида к енинонам

После успешного синтеза ряда енинонов **3a-k** мы решили изучить их поведение в условиях реакции окислительного фталимидаоазиридинирования. Ениноны **3** оказались довольно активными субстратами, и для их полной конверсии согласно данным ТСХ потребовался лишь небольшой избыток (10% мол) тетраацетата свинца и *N*-аминофталимида. При этом с выходами 62-89% были получены только *N*-фталимидаоазиридины **5a-k** (табл. 4).

Таблица 4

Енинон	R ¹	R ²	Азиридин	Выход, %
3a	4-NO ₂ C ₆ H ₄	H	5a	89
3b	4-ClC ₆ H ₄	H	5b	76
3c	Ph	H	5c	72
3d	4-MeC ₆ H ₄	H	5d	76
3e	4-MeOC ₆ H ₄	H	5e	72
3f	2-Thienyl	H	5f	65
3g	3-Thienyl	H	5g	62
3h	<i>N</i> -Phenylpyrazol-4-yl	H	5h	66
3i	Ph	Ph	5i	78
3j	Ph	4-MeOC ₆ H ₄	5j	74
3k	Ph	4-NO ₂ C ₆ H ₄	5k	81

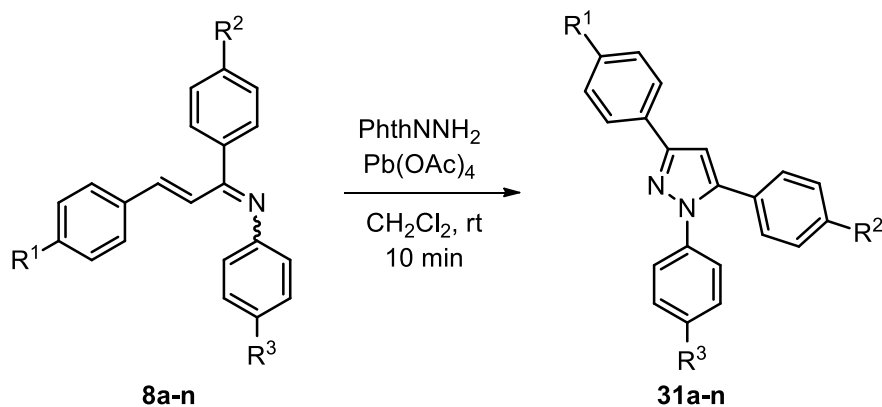
Дизамещенные азиридины **5a-h** при 25 °С существуют в виде смеси двух инвертомеров со значительным преобладанием одного из них, о чем свидетельствуют два комплекта сигналов в спектрах ЯМР ¹H. Причиной этого является замедленная в шкале времени ЯМР инверсия эндоциклического атома азота. Тризамещенные азиридины **5i-k** существуют в виде единственного инвертомера, вероятно, с *анти*-расположением фталимидной группы и двух арильных колец. Все азиридины **5a-k** ранее не описаны, их строение и состав подтверждены спектрами ЯМР ¹H и ¹³C, данными масс-спектров.

2.3. Окислительное присоединение *N*-аминофталимида к *N*-арилиминам халконов

Окислительное присоединение *N*-аминофталимида к *N*-арилиминам халконов **8a-n** (табл. 5) привело к образованию пиразолов **31** с хорошими выходами, за исключением иминов **8h,i** с электроноакцепторными ароматическими

заместителями. Однако этого удалось достичь только при использовании большого избытка (3 экв.) *N*-аминофталимида и тетраацетата свинца. Из *N*-алкилиминов **8o,p** и *N*-(4-метоксифенил)имина бензилиденацетона **8r** получены лишь сложные многокомпонентные смеси, из которых ни пиразолы, ни 2-имидоилазиридины выделены не были.

Таблица 5

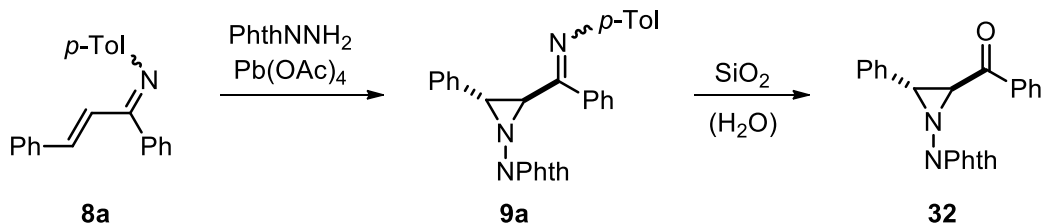


1-азадиен	R ¹	R ²	R ³	пиразол	Выход (%)
8a	H	H	Me	31a	75
8b	Me	H	OMe	31b	72
8c	Me	H	Cl	31c	58
8d	Me	H	Br	31d	55
8e	Me	H	CO ₂ Me	31e	46
8f	OMe	H	Me	31f	67
8g	OMe	H	Cl	31g	59
8h	OMe	H	CN	31h	31
8i	OMe	H	NO ₂	31i	24
8j	Cl	H	OMe	31j	68
8k	Cl	H	Me	31k	70
8l	NO ₂	H	OMe	31l	63
8m	Me	OMe	OMe	31m	54
8n	Me	NO ₂	OMe	31n	50

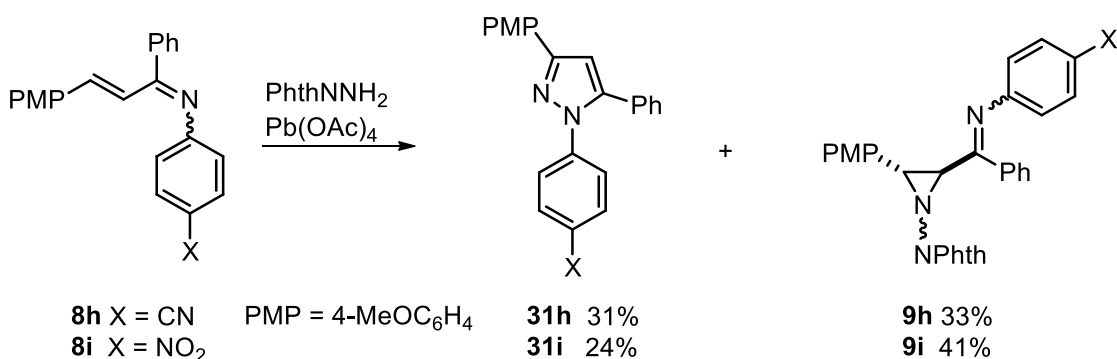
Реакция протекала в течение нескольких минут при комнатной температуре. Пиразолы **31a-n** были выделены с помощью колоночной хроматографии на силикагеле. Спектры ЯМР ¹H и температуры плавления известных ранее соединений **31a** и **31g** хорошо согласуются с литературными данными. Все остальные вещества получены впервые и охарактеризованы спектрами ЯМР ¹H, ¹³C и данными HRMS (ESI).

Побочными продуктами тут являются ожидавшиеся изначально имидоилазиридины, получающиеся в результате [2+1]-циклоприсоединения нитреноида по связи C=C. К сожалению, эти соединения не удавалось выделить в

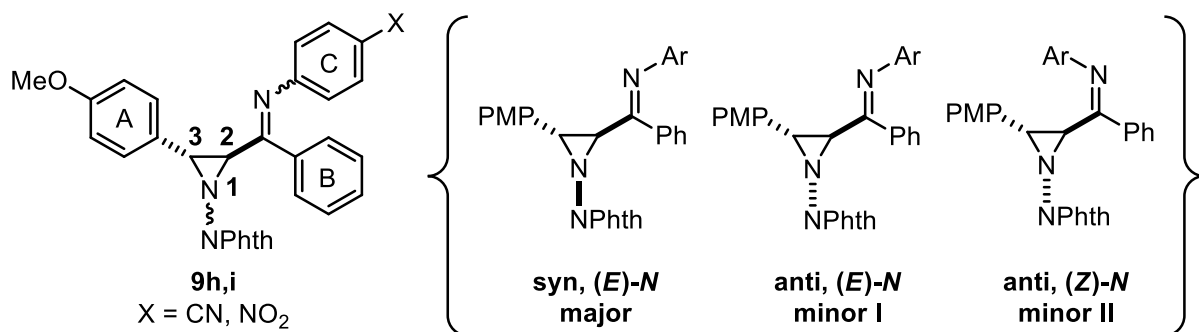
чистом виде с помощью колоночной хроматографии на силикагеле из-за их гидролиза. Так, для соединения **8a** в результате разделения реакционной смеси были получены лишь фракции, содержащие, согласно спектрам ЯМР ^1H , кроме имидоилазиридина **9a**, продукт его гидролиза – бензоилазиридин **32**, синтезированный ранее азиридинованием халкона.



Тем не менее, путём раскristализации смеси продуктов реакции с имидами **8h,i** мы смогли выделить не только пиразолы **31h,i**, но и имидоилазиридины **9h,i**.



Спектры ЯМР ^1H растворов соединений **9h,i** в CDCl₃, снятые при комнатной температуре, оказались плохо трактуемы из-за уширения нескольких сигналов, что говорит о наличии в их растворах быстрых в шкале времени ЯМР динамических процессов, однако при -20 °C в них уже чётко видны 3 комплекта сигналов, отвечающих трем изомерным формам в соотношении 0.14/0.16/1.00 для **9h** и 0.13/0.13/1.00 для **9i**. Известно, что у *N*-фталимидоазиридинов барьер пирамидальной инверсии азиридинового атома азота настолько высок, что при комнатной температуре сигналы двух инвертомеров в их спектрах ЯМР наблюдаются отдельно. Поэтому можно полагать, что уширение сигналов в спектрах ЯМР азиридинов **9h,i** при комнатной температуре не связано с инверсией эндоциклического атома азота, а обусловлено, скорее всего, быстрой (*E/Z*)-изомеризацией по связи C=N, наблюдавшейся уже в исходных имидах.



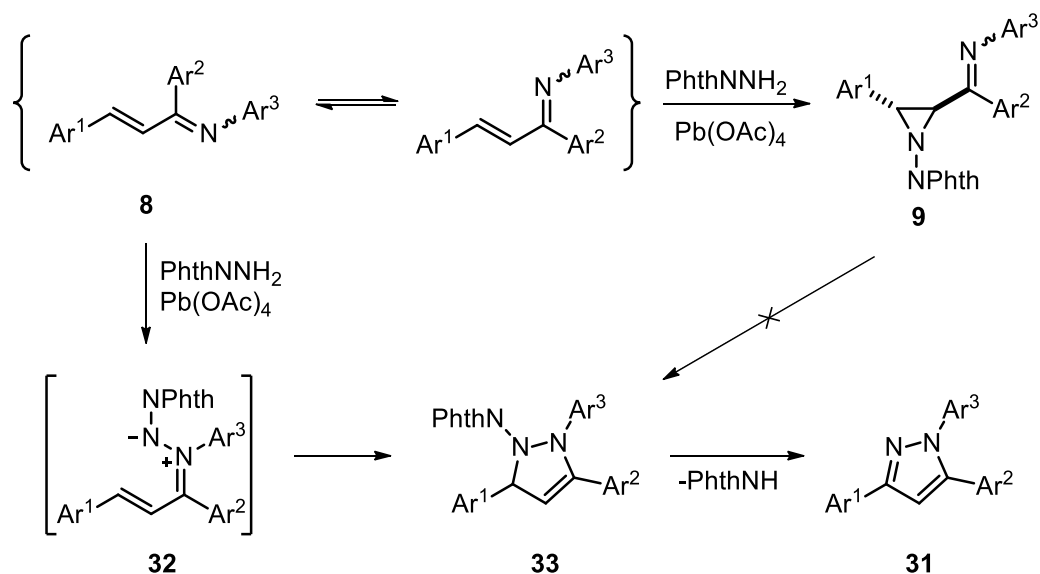
Учитывая присутствие в молекулах азиридинов **9h,i** двух стереогенных элементов, можно было ожидать наличия в их низкотемпературных спектрах ЯМР сигналов четырех стереоизомерных форм, однако одну из них зафиксировать не удалось. При -20 °С в спектрах ЯМР ^1H соединений **9h,i** имеются три пары характеристичных дублетов протонов азиридинового цикла с немного различающимися величинами вицинальных КССВ. Эти сигналы для основной формы азиридинов **9h (9i)** наблюдаются при δ 3.97 (3.98) (H^2) и 4.80 (4.80) (H^3) м.д., одной минорной формы – при 4.33 (4.34) (H^3) и 4.94 (4.95) (H^2) м.д., а второй – при 3.56 (3.61) (H^3) и 5.40 (5.43) (H^2) м.д. Значения вицинальных КССВ $^3J = 5.2\text{--}5.8$ Гц указывают на *транс*-расположение протонов азиридинового цикла во всех трех формах обоих соединений. В спектрах ЯМР ^{13}C сигналы азиридиновых атомов углерода основной формы располагаются при δ 50.8 (51.1) (C^3) и 52.3 (52.2) (C^2) м.д., первой минорной формы – при 47.2 (47.2) (C^2) и 52.8 (53.0) (C^3) м.д., а второй – при 42.6 (42.8) (C^2) и 51.7 (51.7) (C^3) м.д. Соотнесение сигналов протонов и атомов углерода проведено с помощью спектров HSQC и HMBC $^1\text{H}\text{--}^{13}\text{C}$.

Для определения пространственной структуры этих изомерных форм мы сняли спектр NOESY $^1\text{H}\text{--}^1\text{H}$ соединения **9i** при -55 °С, поскольку при этой температуре переходы между формами почти полностью заторможены. Однако из него на основании наличия кросс-пика между сигналами δ 6.48 (H^{OC}) и 7.47-7.50 м.д. (H^{OA} , H^{OB}) можно сделать только вывод об (*E*)-конфигурации связи $\text{C}=\text{N}$ в основной форме. Об ориентации фталиимидного заместителя можно судить на основании того, что он, как правило, дезэкранирует *син*-расположенный к нему протон, а неподеленная пара эндоциклического атома азота, наоборот, его экранирует. Так как в основной форме [*syn*-, (*E*)-*N*] **9i** величина химического сдвига протона H^2 (3.98 м.д.) намного меньше, а протона H^3 (4.80 м.д.) – намного больше, чем в двух других формах ($\delta(\text{H}^2) = 4.95$ [*anti*-, (*E*)-*N*], 5.43 [*anti*-, (*Z*)-*N*] и $\delta(\text{H}^3) = 4.34$ [*anti*-, (*E*)-*N*], 3.61 [*anti*-, (*Z*)-*N*] м.д.), и последовательность этих сигналов инвертируется, можно заключить, что в основной форме фталиимидный заместитель и протон H^3 ориентированы *син*-, а в минорных – *анти*- по отношению друг к другу (аналогично и для **9h**). Поскольку повышение температуры от -55 °С до 25 °С практически не влияет на вид сигналов основной формы азиридина **9i** в спектре ЯМР ^1H , очевидно, что процесс (*E/Z*)-изомеризации по связи $\text{C}=\text{N}$ в ней сильно замедлен или не идет вообще, скорее всего, по стерическим причинам.

Для определения конфигурации связи $\text{C}=\text{N}$ в легко переходящих друг в друга минорных формах мы использовали то обстоятельство, что при *цис*-расположении заслоняющих друг друга арильных заместителей в спектрах ЯМР ^1H проявляется их взаимное экранирование. Наиболее чувствительными к этому эффекту оказываются *орто*-протоны фенильного кольца В (H^{OB}). Для одной минорной формы [*anti*-, (*Z*)-*N*] соединений **9h,i** их сигнал располагается в области δ 8.03-8.10 м.д., а для другой [*anti*-, (*E*)-*N*] он входит в мультиплеты при 7.23-7.38 м.д..

Наконец, пространственное строение азиридина **9i** подтверждено данными РСА, согласно которым его структура в твердой фазе отвечает его основной форме [*syn*-, (*E*)-*N*] в растворе CDCl_3 .

Образование пиразолов **31** можно было бы трактовать как результат первоначальной атаки нитреноида по связи $\text{C}=\text{C}$, сопровождающейся изомеризацией азиридинов **9** в пиразолины **33** в результате разрыва связи $\text{C}-\text{N}$ и дальнейшей ароматизацией последних. Однако оказывается, что азиридины **9** не являются промежуточными продуктами в этом превращении. Так, выдерживание содержащих азиридины реакционных смесей в течение нескольких часов не приводит к увеличению выходов пиразолов, да и окисление *N*-аминофталимида тетраацетатом свинца в присутствии выделенных имидоилазиридинов **9h,i** не дает пиразолы **31h,i**, т.е. в условиях реакции это превращение также исключается. Более того, на силикагеле происходит только гидролиз имидоилазиридинов до ацилазиридинов. Поэтому последовательность процессов, приводящая к пиразолам **31**, на наш взгляд, начинается с атаки нитреноида по неподеленной электронной паре иминного атома азота; приводящей к винилазومتиниминам **32**. Эти илиды далее претерпевают 1,5-электроциклизацию в пиразолины **33**, которые после элиминирования фталимида дают конечные соединения **31**.

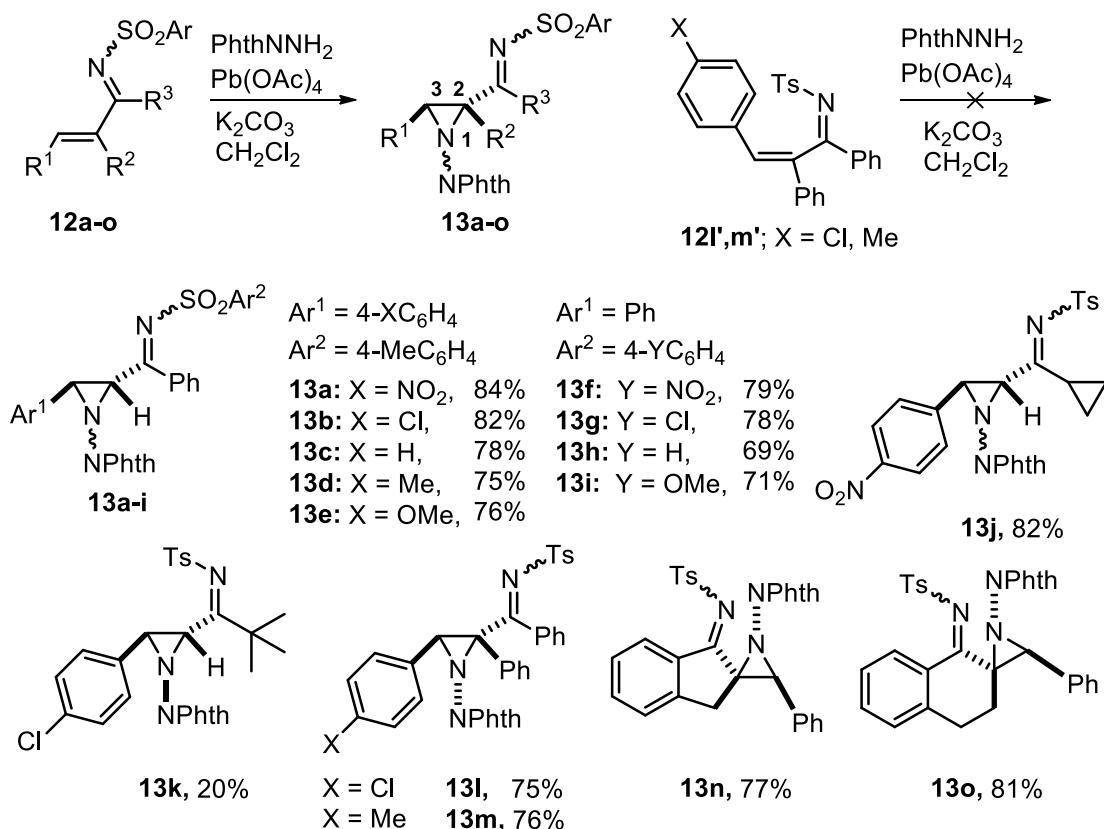


Предложенный нами механизм подразумевает, что при снижении нуклеофильности атома азота в имине более реакционноспособным центром становится $\text{C}=\text{C}$ связь, и легче идет образование азиридина. Это полностью согласуется с тем, что для иминов **8h,i** с сильно акцепторными арильными заместителями у атома азота выходы соответствующих пиразолов низкие, и в то же время, возможно выделить азиридины **9h,i** с хорошими выходами.

2.4. Окислительное присоединение *N*-аминофталимида к α,β -непретельным *N*-арилсульфонилиминам

Окислительное присоединение *N*-аминофталимида к 1-азидам **12** с сильно электроноакцепторной сульфогруппой при атоме азота в большинстве случаев привело только к соответствующим 2-имидаолазиридинам с хорошими выходами (табл. 6). Полной конверсии (согласно данным ТСХ) иминов **12a-o**, за исключением соединения **12k**, удалось достичь при использовании двух эквивалентов *N*-аминофталимида и тетраацетата свинца. Хотя сильно скрученные имины **12l,m'** не вступали в реакцию окислительного фталимидаоазиринирования, из их стереоизомеров **12l,m** успешно получены тризамещенные азиридины **13l,m**. Азиридин с объёмистым *трет*-бутилимидоильным заместителем **13k** получен лишь с 20% выходом; при этом, согласно данным ТСХ, в реакционной смеси оставалось ещё много исходного соединения **12k**. Очистка 2-имидаолазиридинов **13** с помощью хроматографии на силикагеле затруднена из-за протекания гидролиза по иминогруппе, и эти соединения были выделены в чистом виде с помощью кристаллизации.

Таблица 6



Известно, что для успешного фталимидаоазиринирования олефинов с непретельными заместителями требуется принятие фрагментом C=C–C=X (где X = C, O) *s-цис*-конформации, а подход нитреноида к связи C=C идет с той стороны, где располагается непретельный заместитель C=X. При этом возникают стабилизирующие переходное состояние вторичные орбитальные взаимодействия

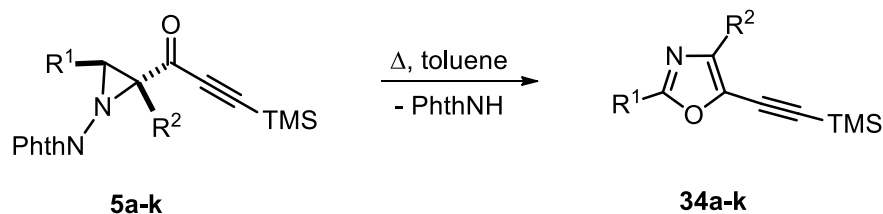
между связью C=O фталимидной группы и связью C=X неопределённого субстрата. Возможно, что инертность иминов **12l',m'** и низкая реакционная способность субстрата **12k** обусловлены стерическими затруднениями, возникающими для них в *s-цис*-конформации фрагмента C=C-C=N, в которой значительная часть свободного пространства перед связью C=C закрывается направленной в её сторону арилсульфонильной группой.

Из-за замедленной в шкале времени ЯМР инверсии эндоциклического атома азота дизамещенные азиридины **13a-j** существуют в виде смеси двух инвертомеров, соотношение которых варьируется от 0.14:1 до 0.44:1. Азиридин **13k** представлен единственным инвертомером с фиксированной (*Z*)-конфигурацией связи C=N, в котором объёмистый имидоильный фрагмент с *трет*-бутильным заместителем располагается *анти*- по отношению к фталимидной группе. Тризамещенные азиридины **13l-o** существуют в виде единственного инвертомера с *син*-расположением фталимидного заместителя и азиридинового протона (имидоильного фрагмента). Структуры соединений **13f,k,m,o** подтверждены данными РСА.

2.5. Синтез 5-(триметилсилилэтинил)оксазолов

Термолиз азиридинов **5a-k** привел к оксазолам **34a-k** в большинстве случаев с хорошими выходами (табл. 7).

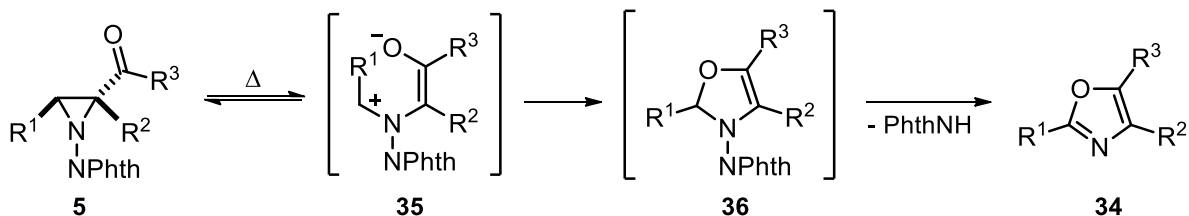
Таблица 7



Азиридин	R ¹	R ²	T, °C	t, ч	Оксазол	Выход, %
5a	4-NO ₂ C ₆ H ₄	H	140	6	34a	66
5b	4-ClC ₆ H ₄	H	140	2.5	34b	62
5c	Ph	H	130	3	34c	61
5d	4-MeC ₆ H ₄	H	110	7	34d	49
5e	4-MeOC ₆ H ₄	H	110	4.5	34e	50
5f	2-Thienyl	H	100	5	34f	46
5g	3-Thienyl	H	120	6	34g	28
5h	<i>N</i> -Phenylpyrazol-4-yl	H	130	6	34h	30
5i	Ph	Ph	110	7	34i	72
5j	Ph	4-MeOC ₆ H ₄	110	7	34j	69
5k	Ph	4-NO ₂ C ₆ H ₄	110	7	34k	72

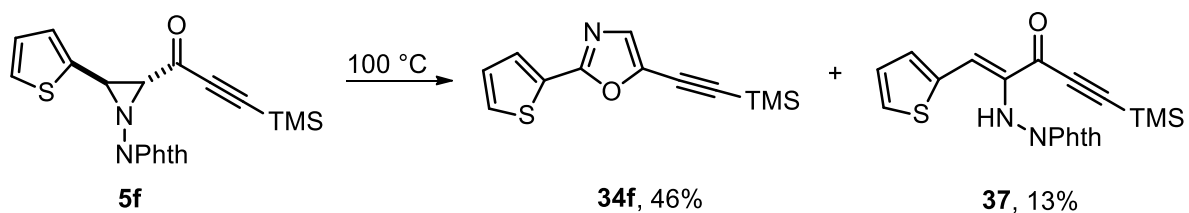
Все опыты проводились в герметичных термостойких стеклянных реакторах в растворе абсолютного толуола. Оптимальную температуру проведения реакции определяли, анализируя методом ТСХ изменение состава реакционной смеси за 30 мин нагревания при постоянной температуре, повышая её от 80 °С с шагом в 10 °С.

При нагревании азиридинов **5** происходит раскрытие цикла по С–С связи в азометинилиды **35**, претерпевающие 1,5-электроциклизацию в оксазолины **36**, а далее идёт ароматизация в оксазолы **34** путём отщепления фталимида.



Стоит отметить, что конверсия дизамещенных азиридинов **5a-h** с электронодонорным заместителем R^1 обычно идёт при более низкой температуре. Это можно объяснить подачей электронной плотности на катионный центр, что приводит к стабилизации промежуточно образующихся азометинилидов **35**. Однако в этих случаях происходило также осмоление реакционных смесей, по-видимому, из-за облегчения протекания побочных процессов, поэтому выходы оксазолов **34d-h** с электронодонорными заместителями R^1 оказались ниже, чем остальных. Процесс превращения азиридинов **5i-k** в оксазолы **34i-k** оказался нечувствительным к изменению электронного характера заместителя при втором атоме углерода азиридинового цикла.

Неожиданным оказался результат нагревания тиенилзамещенного азиридина **5f**, где помимо оксазола **34f** был выделен побочный продукт изомеризации азиридина – энгидразин **37**. Его структура была определена с помощью спектров ^{15}N - ^1H , ^{13}C - ^1H HSQC, HMBC и спектра NOESY.

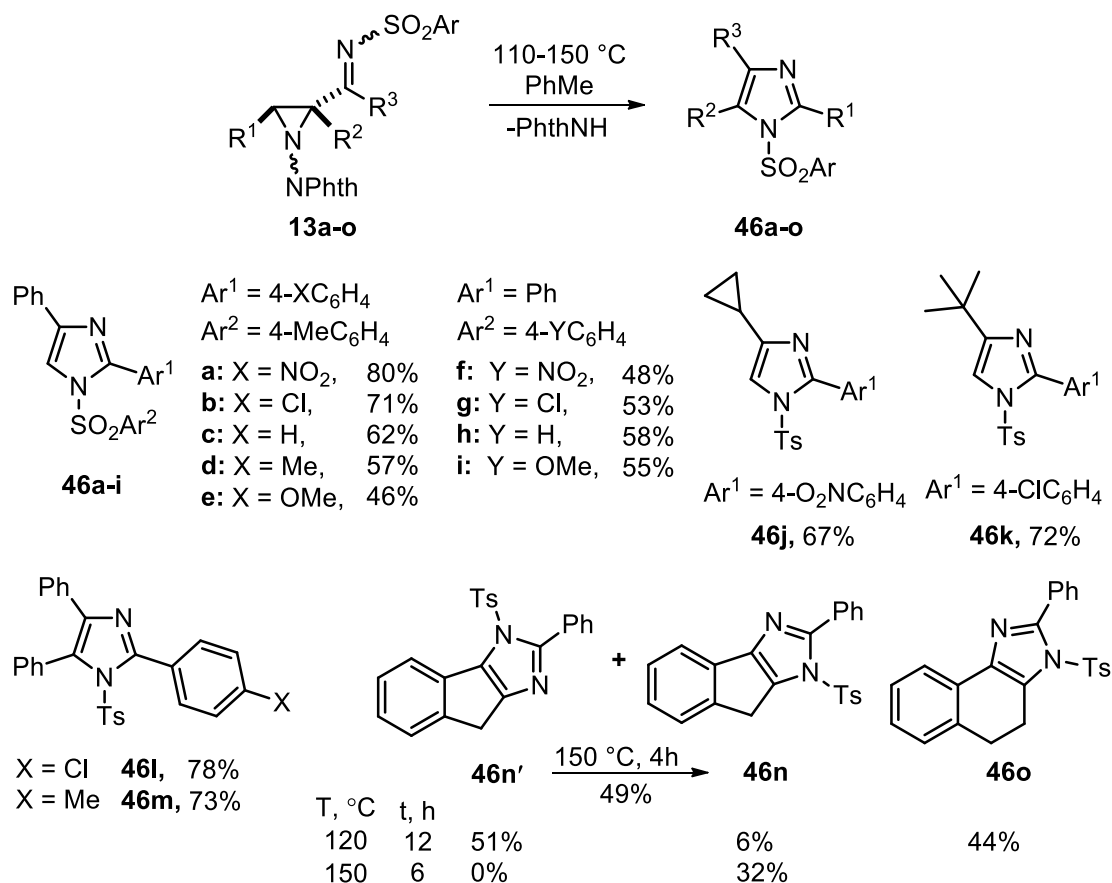


Подводя итоги, можно сказать, что осуществлённый нами вариант синтеза 5-алкинилоксазолов **34** через 2-ацилазиридины **5** является удобной альтернативой известным методам синтеза 5-алкинилоксазолов, поскольку основан на доступных исходных соединениях, обеспечивает сопоставимые суммарные выходы целевых продуктов при небольшом количестве стадий и не требует использования дорогостоящих катализаторов. Кроме того, тройная связь с легко удаляемой ТМС-группой открывает широкие перспективы дальнейшей функционализации.

2.6. Синтез *N*-арилсульфонилимидазолов

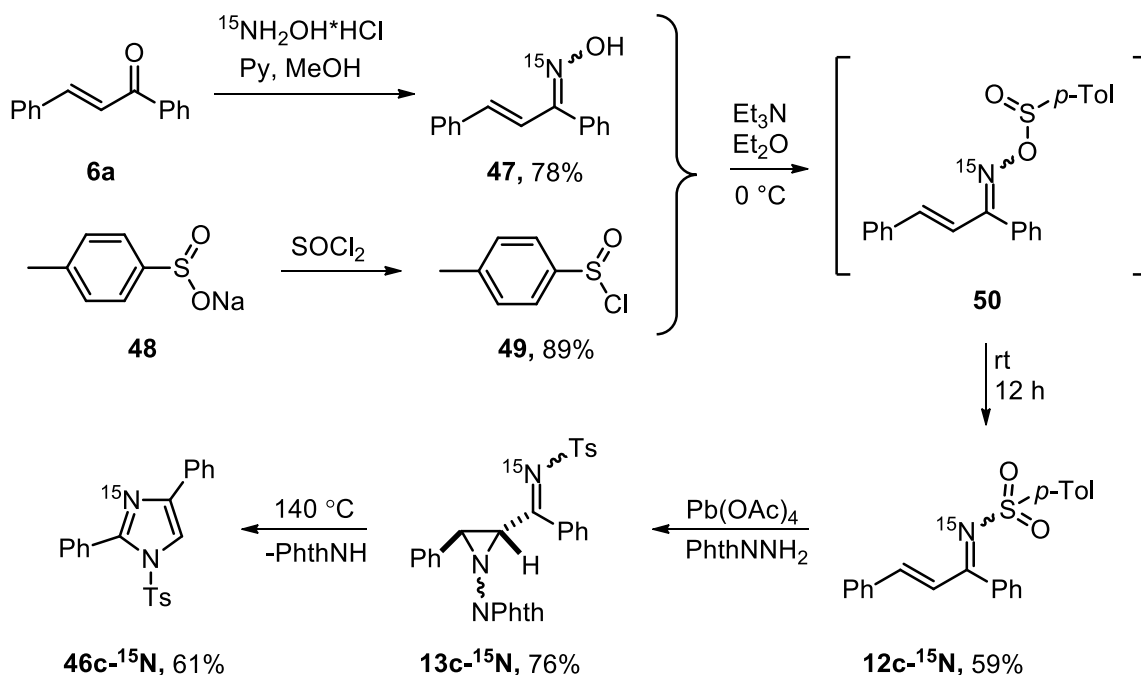
Финальный этап нашей работы включал исследование возможности аналогичного превращения 2-имидазолазиридинов в имидазолы. К сожалению, нагревание растворов 2-(*N*-арилимидаоил)азиридинов **9h,i** при 140 °С и выше не привело к образованию имидазолов. Происходило сильное осмоление реакционных смесей, выделить из которых какие-либо индивидуальные соединения нам не удалось. Тем не менее, из 2-(*N*-сульфонилимидаоил)азиридинов **13a-o** были получены продукты реакции с расширением кольца – *N*-сульфонилимидазолы **46a-o**, однако с неожиданным положением заместителей. Так, термоллиз азиридинов **13a-k** привел не к ожидавшимся 2,5-дизамещенным, а к 2,4-дизамещенным *N*-сульфонилимидазолам **46a-k** (табл. 8). Соединения **46a,c,d,e,i** уже описаны в литературе, а структура **46k** подтверждена методом РСА.

Таблица 8



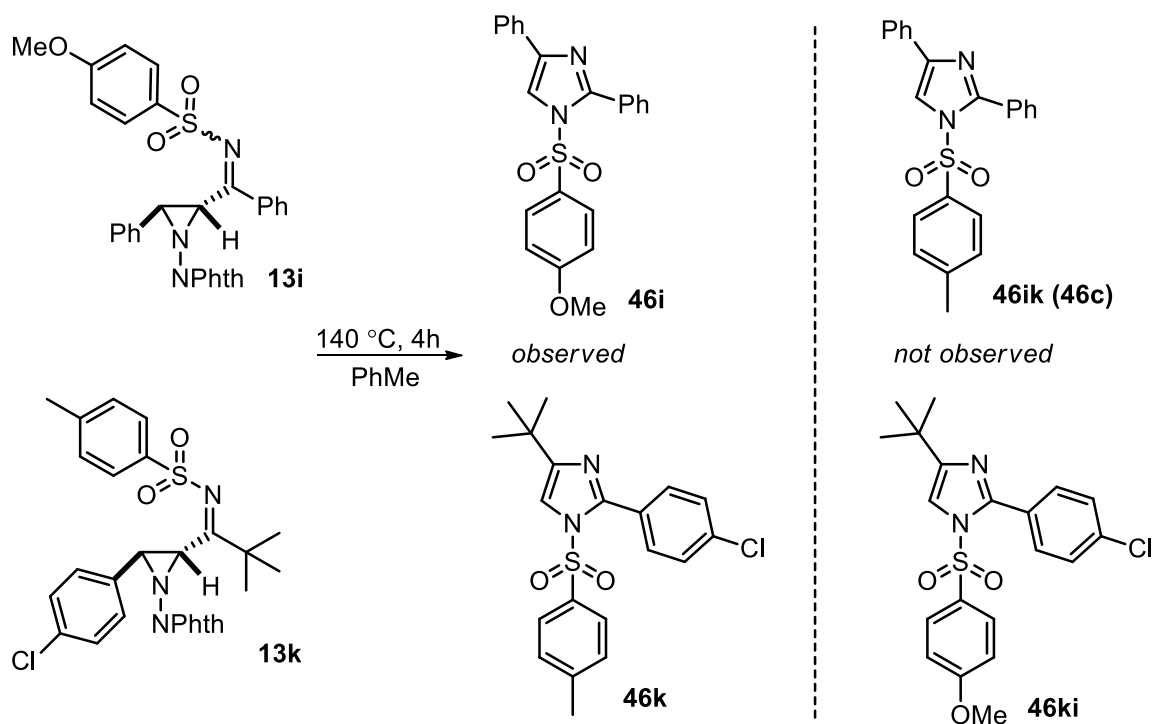
Хотя из **13o** при 120 °С за 12 ч образовывался только имидазол **46o** (выход 44%), из азиридина **13n** в тех же условиях получалась смесь изомеров **46n** и **46n'**. Однако при повышении температуры до 150 °С имидазол **46n** становился единственным продуктом (выход 32%). Более того, выделенный имидазол **46n'** превращался при этой температуре в изомер **46n** с выходом 49%, но реакционная смесь сильно осмолялась. Отнесение структур конденсированных имидазолов сделано с помощью 2D NOESY спектров.

Такие результаты можно объяснить первоначальным образованием имидазолов ожидавшегося строения и их последующей изомеризацией с миграцией сульфонильной группы от одного атома азота к другому. Для подтверждения миграции тозилльной группы мы синтезировали тозилимин **12c-¹⁵N** из ¹⁵N-меченого оксима **47** и *n*-толуолсульфинилхлорида (**49**) по известной реакции, а далее была проделана уже отработанная цепочка превращений. Меченый оксим **47** получен из халкона **6a** и ¹⁵NH₂OH•HCl, а соединение **49** – из коммерчески доступной натриевой соли *n*-толуолсульфиновой кислоты (**48**).

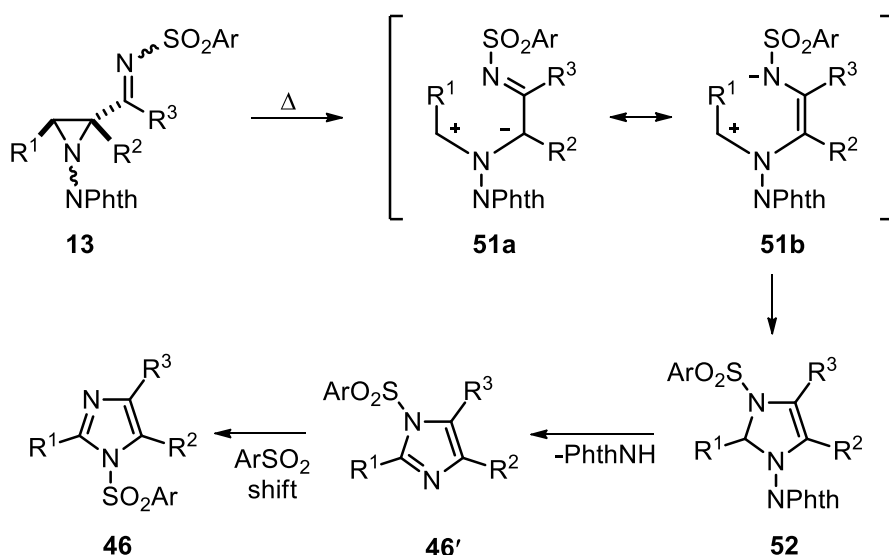


На основании спектров ЯМР ¹⁵N и ¹³C соединения **46c-¹⁵N** установлено, что в конечном имидазоле тозилльная группа связана уже с немеченым атомом азота. Так, по спектру НМВС ¹H-¹⁵N немеченого соединения **46c** были определены величины химических сдвигов обоих атомов азота – δ 207.6 (пиррольный) и 271.6 (пиридиновый) м.д. В спектре ЯМР ¹⁵N меченого соединения **46c-¹⁵N** имеется только сигнал δ 271.6 м.д. атома азота пиридинового типа, т.е. тозилльного заместителя при нём уже нет. В согласии с этим, в его спектре ЯМР ¹³C дублетные сигналы *ipso*-атомов углерода обоих фенильных колец при δ 129.5 и 132.2 м.д. имеют одинаковую КССВ ²J (N,C) = 5.9 Гц, что говорит о равноудаленности фенильных групп от меченого атома азота.

Для определения того, является ли наблюдаемая 1,3-миграция сульфонильной группы внутри- или межмолекулярной, мы провели совместный термолиз эквимольных количеств азиридинов **13i** и **13k** при 140 °C в толуоле. В результате, согласно спектру ЯМР ¹H и масс-спектру (ЭСИ) реакционной смеси, а также данным ТСХ, были получены только продукты внутримолекулярной миграции **46i, 46k**, а кросс-продукты **46c, 46ki** зафиксированы не были.



С учетом этого, мы считаем, что превращение соединений **13** в **46** начинается с раскрытия азиридинового кольца в азометинилид **51**, в котором отрицательный заряд может эффективно стабилизироваться сопряжением с электроноакцепторной сульфогруппой. Далее происходит 1,5-электроциклизация илида **51** в имидазолин **52**, его ароматизация в имидазол **46'** за счет элиминирования фталимида и последующая изомеризация в менее стерически загруженный изомер **46** в результате внутримолекулярной 1,3-миграции сульфонильной группы. По-видимому, имидазолы **46'**, за исключением **46n'**, в условиях реакции лабильны и сразу же превращаются в более устойчивые имидазолы **46**.



Мы предполагаем, что движущей силой сульфонильного сдвига является уменьшение стерического отталкивания между арилсульфонильной группой и расположенными рядом заместителями, поскольку миграция идёт к менее

пространственно-загруженному атому азота (R^2 имеет меньший эффективный объем, чем R^3). Для структур **46l,m** эта перегруппировка является вырожденной и не влияет на результат реакции. При этом, видно, что при переходе к конденсированному имидазолу **46n'** различие между стерическим окружением двух атомов азота уже не столь велико. Это приводит к тому, что необходимо прикладывать дополнительное воздействие для того, чтобы миграция шла.

3. Приложение

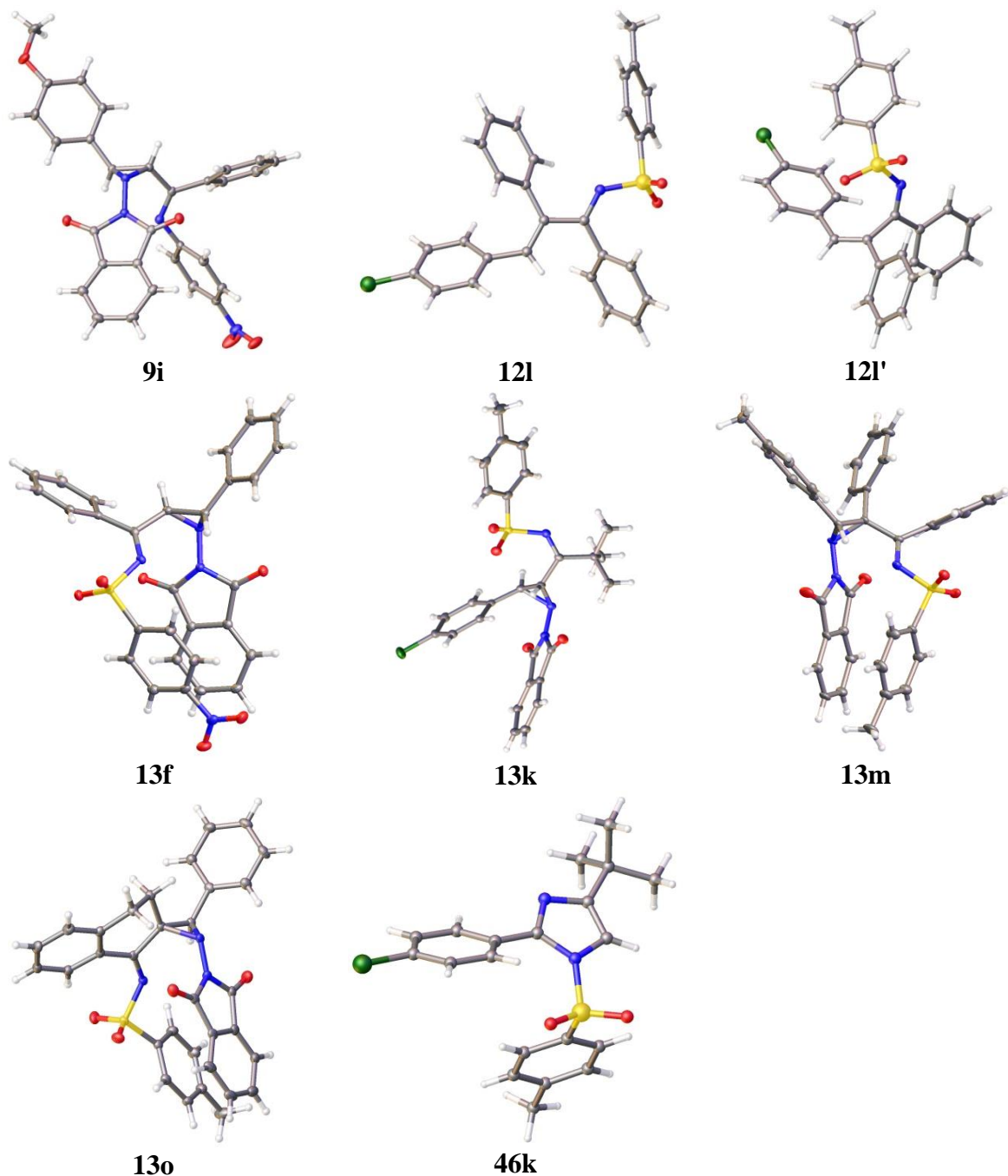


Рисунок 1. Структуры ряда полученных соединений по данным РСА

Выводы

1. Термолиз 2-(3-(триметилсилил)пропиноил)-1-фталимидоазиридинов, получающихся из *N*-аминофталимида, замещенных акриловых кислот и бис(триметилсилил)ацетилена, является новым общим методом синтеза 5-(триметилсилилэтинил)оксазолов. Однако 3-(2-тиенил)-2-(3-(триметилсилил)пропиноил)-1-фталимидоазиридин при нагревании параллельно с превращением в оксазол изомеризуется в (1*Z*)-1-(2-тиенил)-2-(фталимидоамино)-5-(триметилсилил)пент-1-ен-4-ин-3-он.
2. Основным процессом при окислительном присоединении *N*-аминофталимида к 1,2,4-триарил-1-азабута-1,3-диенам является региоселективное образование 1,3,5-триарилпиразолов в результате первоначальной атаки нитреноида по неподеленной паре иминного атома азота. При снижении её нуклеофильности более активным реакционным центром становится двойная C=C связь. В результате конкурентного [2+1]-циклоприсоединения получают 2-имидоил-1-фталимидоазиридины, выделенные с умеренными выходами для непредельных иминов с электроноакцепторными ароматическими заместителями.
3. В реакции окислительного фталимидоазиридинирования *N*-сульфонил-1-азабута-1,3-диенов получают только соответствующие 2-имидоил-азиридины. Для их успешного образования требуется пространственная доступность связи C=C в *s-cis*-конформации фрагмента C=C–C=N непредельного имина. Электронный эффект заместителя при связи C=C не оказывает существенного влияния на ход и результат превращения.
4. Наличие арилсульфонильной группы при иминном атоме азота в структуре 2-имидоил-1-фталимидоазиридинов является ключевым условием, определяющим возможность их термического расширения в *N*-сульфонил-имидазолы. Это превращение сопровождается внутримолекулярной миграцией сульфонильной группы к менее стерически загруженному атому азота.

Основное содержание работы изложено в следующих публикациях:

Статьи в рецензируемых научных журналах и изданиях, определенных ВАК

1. Pankova, A. S. Synthesis of 2-(Hetero)aryl-5-(trimethylsilylethynyl)oxazoles from (Hetero)arylacrylic Acids / A. S. Pankova, A. Yu. Stukalov, M. A. Kuznetsov // *Org. Lett.* – 2015. – Vol. 17. – P. 1826–1829.
2. Stukalov, A. Pyrazoles and C-Imidoylaziridines through [4+1] Annulation and [2+1] Cycloaddition of 1-Azabuta-1,3-dienes with a Synthetic Equivalent of Phthalimidonitrene / A. Stukalov, V.V. Sokolov, V.V. Suslonov, M.A. Kuznetsov // *Eur. J. Org. Chem.* – 2017. – Vol. 2017. – P. 2587–2595.
3. Stukalov, A. Thermal Ring Expansion of 2-Sulfonylimidoyl-1-phthalimidoaziridines into N-Sulfonylimidazoles / A. Stukalov, V.V. Suslonov, M.A. Kuznetsov // *Eur. J. Org. Chem.* – 2018. – Vol. 2018. – P. 1634–1645. – DOI: 10.1002/ejoc.201701806.

Тезисы докладов и другие публикации

4. Стукалов, А. Ю. Новый подход к синтезу производных 5-этиниллоксазола / А. Ю. Стукалов, А. С. Панькова // VI Молодежная конференция ИОХ РАН, посвященная 80-летию со дня основания ИОХ РАН. Тезисы докладов – Москва, 2014. – С. 290.
5. Stukalov, A. Yu. Synthesis of 5-(trimethylsilylethynyl)oxazoles from diversely substituted acrylic acids / A.Yu. Stukalov, A.S. Pankova, M.A. Kuznetsov // IX International conference of young scientists on chemistry «Mendeleev-2015». Book of abstracts. – Saint Petersburg, 2015. – P. 314.
6. Стукалов, А. Ю. Окислительное присоединение N-аминофталимида к 1,2,4-триарил-1-азабута-1,3-диенам / А.Ю. Стукалов, М.А. Кузнецов // II Всероссийская молодежная конференция «Проблемы и достижения химии кислород- и азотсодержащих биологически активных соединений». Тезисы докладов – Уфа, 2017. – С. 111.