

На правах рукописи

Работа выполнена в Новосибирском Институте органической химии
им. Н.Н. Ворожцова
Сибирского отделения Российской академии наук

Попов Сергей Александрович



ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ПРОИЗВОДНЫХ 4,5-ДИГИДРО-1H-ИМИДАЗОЛ-3-
ОКСИДА С АЛКИНАМИ

(02.00.03 - органическая химия)

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Новосибирск - 2006

Научный руководитель: доктор химических наук,
профессор Резников В.А.

Официальные оппоненты: доктор химических наук,
профессор Лёшина Т.В.
кандидат химических наук
Генаев А. М.

Ведущая организация: Иркутский институт химии
им. А.Е. Фаворского

Защита состоится «30» мая 2006 г. в 15.00 на заседании диссертационного совета Д 003.049.01 в Новосибирском институте органической химии им. Н. Н. Ворожцова СО РАН по адресу 630090, г. Новосибирск, проспект акад. Лаврентьева, 9.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Новосибирского института органической химии им. Н. Н. Ворожцова СО РАН.

Автореферат разослан «25» апреля 2006 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
д. х. н.



Петрова Т. Д.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Неугасающий интерес к реакциям 1,3-диполярного циклоприсоединения связан со значительными возможностями этого синтетического подхода. В период с начала шестидесятых годов прошлого столетия и до настоящего времени внимание исследователей, занимающихся изучением этих реакций, обращено к нитронам как 1,3-диполям. Однако, несмотря на то, что процесс 1,3-диполярного циклоприсоединения нитронов, незамещённых по атому углерода гетероатомными функциями, достаточно хорошо изучен и активно используется в органическом синтезе, споры о его механизме продолжают до сих пор. Кроме того, наличие гетероатомных заместителей способно коренным образом изменить поведение нитрона в реакции с диполярофилами.

Одним из таких малоизученных типов нитронов, способных выступать в роли 1,3-диполя являются производные 4,5-дигидро-1Н-имидазол-3-оксида. sp^3 -Гибридный атом азота, присоединённый к α -углеродному атому нитронной группы, способен эффективно сопрягаться с π -системой нитрона, определяя ряд особенностей в химических свойствах последнего. Возможность вовлечения N-незамещённых производных 4,5-дигидро-1Н-имидазол-3-оксида, содержащих заместитель в положении 2 гетероцикла в реакцию 1,3-диполярного циклоприсоединения не является очевидной, и до настоящего времени не была продемонстрирована. Не изученными оставались также кинетические особенности и механизм реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения алкинов к нитронам подобного рода.

Цель работы - изучение взаимодействия производных 4,5-дигидро-1Н-имидазол-3-оксида с диполярофилами и, в частности, с алкинами. Основными задачами исследования явились: определение синтетических возможностей, кинетических особенностей и установление механизма процесса 1,3-диполярного циклоприсоединения указанных соединений, а также выявление возможных альтернативных путей реакции.

Научная новизна и практическая значимость. N-незамещённые производные 4,5-дигидро-1Н-имидазол-3-оксида способны существовать в виде двух таутомерных форм – гидроксиминоиминной и аминонитронной, причём в реакцию 1,3-диполярного циклоприсоединения способна вступать только последняя. С применением методов ЯМР ^{13}C спектроскопии нами обнаружено, что в растворе эти соединения существуют в виде равновесной смеси обеих форм, и доминирующей может быть любая из них. Положение равновесия определяется рядом факторов, одним из которых является природа растворителя. Так, увеличение полярности растворителя приводит к смещению равновесия в сторону аминонитронной формы. Кроме того, растворитель может оказывать влияние на соотношение форм путём специфической стабилизации одной из них. Показано, что протонные растворители увеличивают содержание аминонитронной формы, а апротонные диполярные растворители смещают равновесие в сторону гидроксиминоиминной формы.

На положение равновесия также оказывает заметное влияние природа заместителя в положении 2 имидазолинового кольца: σ -, и в еще большей степени π -доноры смещают равновесие в сторону аминонитрона, а акцепторы - в сторону N-гидроксиминоимина.

В ходе работы продемонстрировано, что нитроны - производные 4,5-дигидро-1Н-имидазол-3-оксида, замещённые как в положение 2 гетероцикла, так и по атому азота легко вступают в реакцию 1,3-диполярного циклоприсоединения с широким кругом акцепторно-замещённых алкинов с образованием циклоаддуктов – производных 1,2,3,7а-тетрагидроимидазо[1,2-*b*]изоксазола. Обнаружена высокая активность и региоселективность изучаемых нитронов. В тоже время, 4,5-дигидро-1Н-имидазол-3-оксиды не вступают в реакцию циклоприсоединения с такими диполярофилами, как алкены, изоцианаты и диэтилазодикарбонилат.

Обнаружено, что при взаимодействии N-незамещённых производных 4,5-дигидро-1Н-имидазол-3-оксида с несимметрично замещёнными алкинами реакция может протекать по двум конкурирующим направлениям – как циклоприсоединение и нуклеофильное присоединение N-гидроксиминоиминного таутомера по активированной кратной связи алкина. Показано, что растворитель способен в значительной степени влиять на соотношение скоростей этих конкурентных процессов, что позволяет в некоторых случаях направлять реакцию почти целиком по тому или иному пути. Наряду с растворителем, заместитель в положении 2 имидазолинового кольца также существенно влияет на состав продуктов реакции. Это происходит как вследствие изменения положения равновесия, так и в результате влияния заместителя на скорости самих конкурирующих процессов.

Важным этапом в изучении механизма реакции является определение влияния различных факторов, таких как растворитель, заместители и др., на протекание процесса – его скорость и селективность. В этой связи, с применением методов УФ и ЯМР спектроскопии нами изучено влияние растворителя на скорость реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения производных 4,5-дигидро-1Н-имидазол-3-оксида к алкинам. Обнаружено, что в случае интернальных алкинов увеличение полярности растворителя заметно увеличивает скорость процесса, что нехарактерно для изолированных нитронов. Использование данных, полученных методом конкурентных реакций и сопоставление значений констант скоростей реакции, позволило построить ряды активностей нитронов и алкинов в реакциях циклоприсоединения. Выявлена высокая чувствительность изучаемых нитронов к природе заместителя в алкине, а также обнаружена линейная корреляция между реакционной способностью ($\log(k_X/k_H)$) производных 2-(4-R-фенил)-4,5-дигидро-1Н-имидазол-3-оксида и электрофильными константами δ_p^+ заместителей R.

С привлечением *ab initio* расчётов проведённых в базисе 3z, построен энергетический профиль и определены строение и энергетические характеристики переходных состояний.

Совокупность экспериментальных данных и результатов расчётов позволила предложить модель согласованного несимметричного процесса, в рамках которой находят объяснение многие обнаруженные экспериментальные факты. Использование *ab initio* расчётов и принципов, положенных в основу этой модели, позволяет прогнозировать активность и региоселективность в реакции циклоприсоединения соединений, подобных изученным.

Апробация работы. Основные результаты обсуждены на Объединённом семинаре НИОХ СО РАН; отдельные части работы были представлены на Моло-

дежных научных школах-конференциях по органической химии (Екатеринбург 2002, Новосибирск 2003, Екатеринбург 2004), Третьей евроазиатской конференции по гетероциклическим соединениям “Гетероциклы в Органической и Комбинаторной Химии” (ЕАНМ-2004).

Публикации. Основной материал диссертации опубликован в 4 статьях и тезисах 7 докладов.

Объем и структура работы. Диссертация изложена на 159 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературных данных, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка цитируемой литературы (142 наименования). Работа содержит 55 схемы, 20 таблицы и 22 рисунка.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во **введении** обосновывается актуальность темы, показаны научная и практическая значимость, выбор объектов и цель исследования.

Первая глава является обзором литературным данных и посвящена реакциям 1,3-диполярного циклоприсоединения алкинов к нитронам.

Вторая глава - обсуждение полученных результатов, включает разделы: Аминонитрон - N-гидроксиаминоиминное таутомерное равновесие в ряду производных 4,5-дигидро-1Н-имидазол-3-оксида; 1,3-Диполярное циклоприсоединение моно- и дизамещённых алкинов; Нуклеофильное присоединение несимметрично замещённых ацетиленов к N-незамещённым производным 4,5-дигидро-1Н-имидазол-3-оксида; Модель реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения производных 4,5-дигидро-1Н-имидазол-3-оксида к алкинам

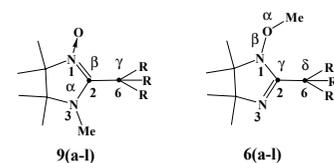
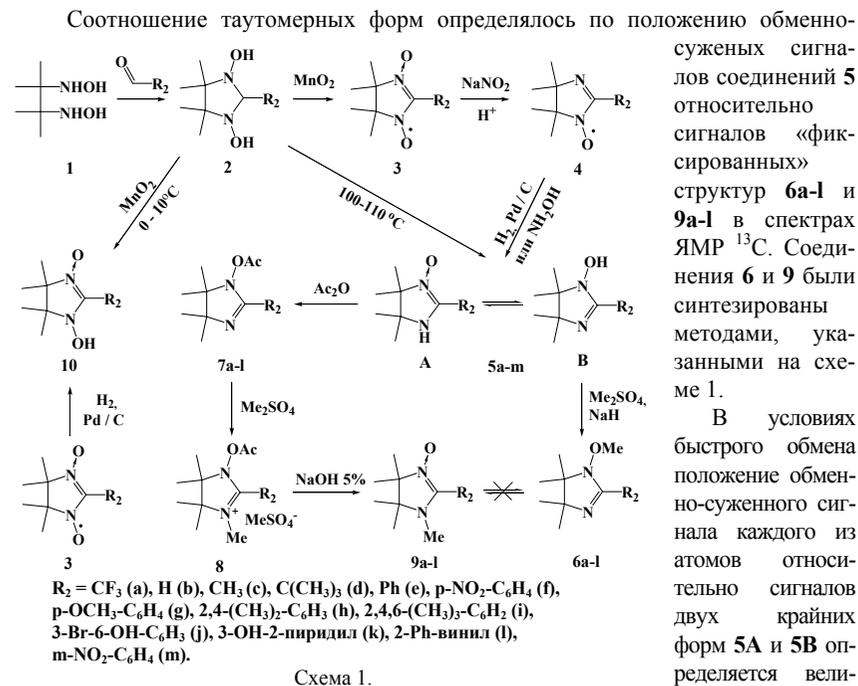
Третья глава - экспериментальная часть. В ней представлены данные по использованным материалам, оборудованию, методикам проведения экспериментов, расчетов, синтеза соединений и данные ЯМР, масс-, УФ- и ИК-спектров, РСА, температуры плавления и данные элементного анализа.

Взаимодействие производных 4,5-дигидро-1Н-имидазол-3-оксида с алкинами

1.1. Аминонитрон - N-гидроксиаминоиминное таутомерное равновесие в ряду производных 4,5-дигидро-1Н-имидазол-3-оксида

Отличительной чертой N-незамещённых производных 4,5-дигидро-1Н-имидазол-3-оксида **5** является возможность их существования в виде двух таутомерных форм – аминонитронной **A** и N-гидроксиаминоиминной **B** (схема 1). В реакцию 1,3-диполярного циклоприсоединения способна вступать только аминонитронная форма **A**, в то время как форма **B** может выступать в роли нуклеофила по отношению к активированным алкенам и алкинам. В литературе отсутствуют точные сведения о соотношении форм **A** и **B** в растворе, что делает затруднительным изучение кинетики и механизма процесса.

Для количественного определения соотношения форм нами был использован метод спектроскопии ЯМР ^{13}C . Процесс переноса протона для рассматриваемого случая является быстрым в шкале времени ЯМР, что не позволяет регистрировать в спектрах две формы по отдельности и непосредственно определять их соотношение, даже при понижении температуры до $-90\text{ }^\circ\text{C}$.



четам HF/6-31G(d,p): $\mu(5A_c) = 5.43$ D, $\mu(5B_c) = 2.35$ D), полярные растворители должны стабилизировать форму **A** в большей степени.

Растворитель	ϵ	C ₂	C ₆
		B / A	B / A
CCl ₄	2.23	>>10	>>10
CDCl ₃	4.70	2.97	3.64
CD ₂ Cl ₂	8.9	0.64	0.58
CH ₃ OD	32.6	<<0.1	<<0.1
DMSO-d ₆	49	6.45	5.88

Таблица 1.

Подтверждением этому является сравнение данных в ряду растворителей CCl₄, CDCl₃, CD₂Cl₂ где с увеличением диэлектрической проницаемости растворителя доля нитронной формы **5Ac** заметно увеличивается. Кроме поляризационных, в стабилизации одного из таутомеров могут принимать участие и специфические взаимодействия, такие как образование водородных связей. Метанол, являясь протонным растворителем, способен образовывать прочные водородные связи с атомом кислорода нитронной группы образуя сольваты **10**, стабилизируя форму **A**, диполярный апротонный растворитель ДМСО напротив, стабилизирует форму **B** за счёт образования ассоциатов **11**, рисунок 2.

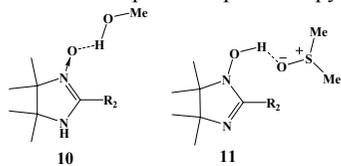


Рисунок 2.

Эта может служить объяснением высокого соотношения **B** : **A** в растворе ДМСО-d₆ и неизмеримо малому в CH₃OD (таб. 1). Показано, что природа заместителя **R₂** заметно влияет на соотношение форм, что связано с эффективным взаимодействием заместителя с π -системой имидазолинового цикла. Данные о соотношениях форм **B** и **A** в растворе CDCl₃ представлены в таблице 2.

R ₂	C ₂	C ₆
	B : A	B : A
a	>>10	>>10
b	4.72	—
c	2.97	3.64
d	0.51	1.09
e	0.17	0.20
f	0.26	0.30
g	<0.1	0.18
h	0.81	1.18
i	0.38	0.59
l	0.25	0.35

Влияние заместителя **R₂** на соотношение форм не является следствием какого-то одного из факторов – индуктивного или мезомерного эффекта заместителя, полярности и др. Относительная стабилизация одной из форм при введении заместителя должна быть симпатна изменению электронной плотности на атомах, к которым присоединён протон (N₃ и O). Увеличение электронной плотности на этих центрах приводит к увеличению порядка связи X-H и стабилизации такой структуры. Используя этот подход, мы сделали попытку объяснить наблюдаемые изменения.

Индуктивный эффект, как известно, быстро затухает при удалении по цепи связей от группы, оказывающей его. Кислородный и азотный центры в сравниваемых структурах **5B** и **5A** отделяют от заместителя **R₂** различное количество связей – три и две соответственно. Следовательно, индуктивное влияние заместителя **R₂** на атом азота N₃ больше, чем на атом кислорода. Таким образом, заместители с -I эффектом должны дестабилизировать аминонитронную форму сильнее, чем N-гидроксиаминоиминную. Напротив, заместители с +I эффектом увеличивают долю формы **A**. Эту тенденцию можно проследить в ряду **R₂** = CF₃, H, CH₃, C(CH₃)₃ (табл. 2).

Таблица 2.

Заместители, проявляющие мезомерный эффект, в ещё большей степени способны влиять на относительную стабилизацию одной из форм, поскольку смещение π -электронной плотности по цепи сопряжения происходит значительно эффективнее, чем смещение σ -электронов.

Согласно данным PCA и *ab initio* расчётов, порядки связей N₁-C₂ в **5B** и C₂-N₃ в **5A** больше единицы, что означает, возможность сопряжения атомных орбиталей атомов N₁ и N₃ с π -системой заместителя. Атом кислорода гидроксильной группы в молекуле **5Bb** выведен из плоскости N₁-C₂-N₃, что значительно снижает эффективность сопряжения. Следовательно, мезомерный эффект заместителя в основном должен проявляться в изменении электронной плотности на атоме N₃, что согласуется с данными *ab initio* расчётов о величинах малликовских зарядов на N₃ и O. Согласно расчётам диапазон изменения электронной плотности на атоме кислорода составляет 0.017 e⁻, в то время как для N₃ он равен 0.048 e⁻.

Таким образом, заместители, обладающие +M-эффектом смещают положение таутомерного равновесия в направлении нитронной формы **A**. Иллюстрацией сказанному служит изменение содержания нитронной формы в ряду парафенилзамещённых производных **5e, f, g**.

Для наилучшего сопряжения угол между π -системами заместителя **R₂** и 2-имидазолинового кольца должен быть минимальным. Однако, согласно данным PCA и квантово-химическим расчётам, планарному расположению ароматического кольца препятствуют стерические затруднения. Вследствие этого, увеличение стерических препятствий (за счёт введения метильных групп в *орто*-положение фенильного фрагмента) должно уменьшать содержание нитронной формы **A**, что согласуется с экспериментом (таблица 2).

Как было показано на примере влияния растворителей, образование межмолекулярных водородных связей способно существенно стабилизировать одну из форм. В ещё большей степени это проявляется в случае реализации внутримолекулярных водородных связей в молекулах **5j** и **5k**. В этих структурах стабилизация нитронной формы за счёт образования внутримолекулярной водородной связи с OH-группой настолько велика, что даже в кристалле они существуют в форме **5Aj** и **5Ak**, в отличие от соединённых **5b** и **5e**.

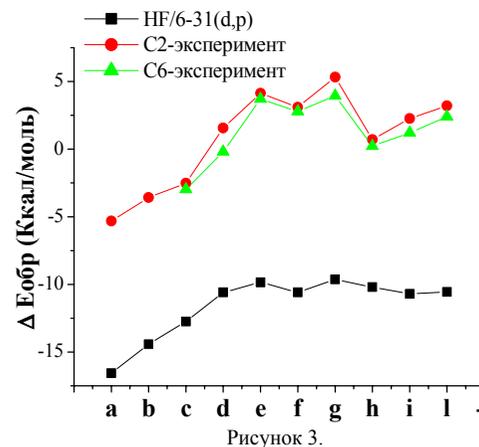


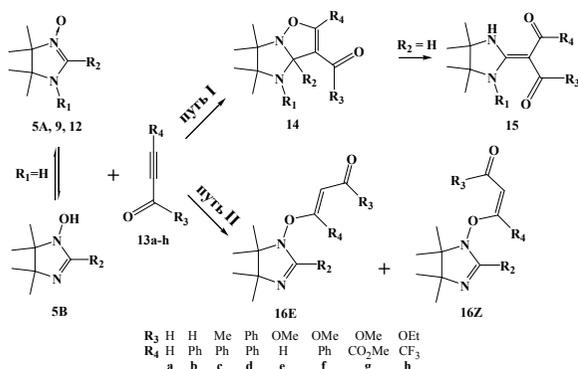
Рисунок 3.

ний **5b** и **5e**.

Соотношение форм **B** : **A** определяется разницей энергий их образования и $B : A = \exp[-\Delta E_{обр}/RT]$. Таким образом, стабилизации нитронной формы (уменьшению величины **B** : **A**) при введении заместителя должно отвечать

уменьшение $\Delta E_{\text{обр}}$. Сравнение расчётных и экспериментальных (по данным ЯМР для атомов C_2 и C_6) величин $\Delta E_{\text{обр}}$ обнаруживает хорошую качественную сходимость (рис. 3), что может служить подтверждением того, что наблюдаемые эффекты заместителя не являются лишь следствием сольватационных эффектов.

2.2.1. 1,3-Диполярное циклоприсоединение моно- и дизамещённых алкинов



Используя методики получения производных 4,5-дигидро-1H-имидазол-3-оксида, описанные выше (схема 1), мы синтезировали ряд нитронов **5**, **9** и **12**. Все перечисленные нитроны были исследованы в качестве 1,3-диполей во взаимодействии с рядом моно- и дизамещённых алкинов (схема 2).

Реакцию циклоприсоединения проводили в двух вариантах – в гомогенном (в растворе) и гетерогенном – при выдерживании кристаллического образца нитрона в парах диполярофила. При проведении реакции в гетерогенных условиях образуются продукты циклоприсоединения такого же строения, что и в гомогенных условиях и с соизмеримыми выходами.

Несмотря на то, что N-незамещённые производные **5** в растворе существуют в виде смеси таутомеров, при проведении реакции с алкинами в хлороформном

растворе преимущественно, а в большинстве случаев исключительно образуются соответствующие циклоаддукты **14** и (или) продукты их раскрытия **15** (путь I).

Характерной особенностью производных 4,5-дигидро-1H-имидазол-3-оксида является их высокая региоселективность в реакциях с алкинами – в случае несимметричных алкинов образуется только один региоизомер, в котором более акцепторный заместитель находится в положении 4 изоксазалинового цикла.

Строение большей части синтезированных

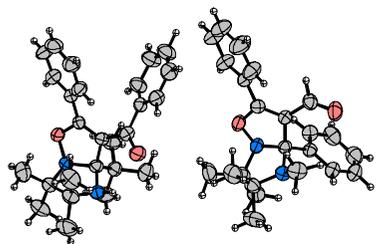


Рисунок 4.

ных циклоаддуктов установлено по данным ЯМР ^1H и ^{13}C , а структура некоторых из них подтверждена данными рентгеноструктурного анализа (рис. 4).

Региоселективность реакции не изменяется даже при наличии значительных пространственных затруднений, таких как введение одной или двух метильных групп в *орто*-положение фенильного кольца в положении 2 гетероцикла, приводящее к повороту плоскости ароматического кольца относительно плоскости имидазолинового цикла. Возникающее пространственное экранирование нитронной группы приводит к значительному снижению скорости реакции, а иногда и к полной инертности нитрона даже по отношению к самым активным диполярофилам.

Полагая изучаемый процесс 1,3-диполярного циклоприсоединения согласованным, его региоселективность можно объяснить, используя теорию граничных молекулярных орбиталей. Проведённые *ab initio* расчёты указывают на то, что определяющим в данном случае является взаимодействие НОМО нитрона с LUMO алкина. Высокая региоселективность изучаемой реакции, таким образом, связана со значительной разницей квадратов коэффициентов атомных функций (ϕ_i^2) на реакционных центрах в LUMO несимметрично замещённых алкинов, и в НОМО нитронной группы.

2.2.2. Нуклеофильное присоединение несимметрично замещённых ацетиленов к N-незамещённым производным 4,5-дигидро-1H-имидазол-3-оксида

Наряду с реакцией 1,3-циклоприсоединения возможен и другой альтернативный путь взаимодействия N-незамещённых производных **5** с акцепторно замещёнными алкинами.

N-гидроксиаминоиминная форма **5B** способна выступать в роли нуклеофила и атаковать активированную тройную связь, приводя к образованию продуктов присоединения **16(E,Z)** (путь II, схема 2). Сам факт наличия таутомерного равновесия не является достаточным условием реализации этого направления реакции, однако наличие этого альтернативного пути и образование соответствующих продуктов подтверждается анализом спектров ЯМР ^1H реакционных смесей, образующихся при взаимодействии несимметрично замещённых алкинов с нитронами **5**.

Скорость реакции циклоприсоединения, как процесса согласованного, способна изменяться не только за счёт влияния растворителя на переходное состояние, но и в результате изменения концентрации субстрата - аминонитронной таутомерной формы (положения равновесия). Общая скорость реакции нуклеофильного присоединения должна возрастать при увеличении полярности растворителя, и уменьшаться за счёт снижения концентрации N-гидроксиаминоиминной формы **5B**.

Растворитель	ϵ	Cycl (E+Z)
гексан	1.89	2.10
CCl_4	2.23	1.74
бензол	2.28	2.64
гексафторбензол	-	2.67
диэтиловый эфир	4.34	11.79
октафтортолуол	-	2.5
пентафторбензол	-	2.33
CHCl_3	4.7	4.74
фторбензол	5.42	2.4
этил ацетат	6.02	15.58
ТГФ	7.32	38
CH_2Cl_2	8.9	4.64
PhCF_3	9.18	1.22
1,2-дихлорэтан	10.4	4.17
ацетон	20.7	56
CH_3CN	36.2	16.36
CH_3NO_2	38.6	1.98
триэтиламин	2.42	0.38
ДМСО	49	> 100
метанол	32.6	0.019

Таблица 3.

Обнаружено, что варьирование растворителя способно заметно изменять количественный состав продуктов взаимодействия изучаемых нитронов с не-

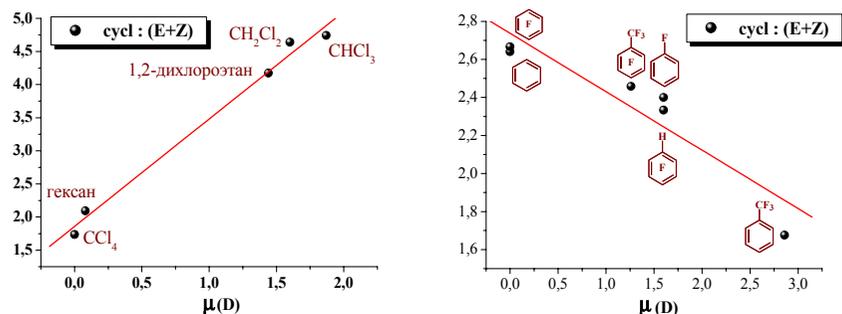


Рисунок 5.

симметрично замещёнными алкинами. Соотношения продуктов присоединения **16Zc**, **16Ec** (Z- и E-изомеров, соответственно) и циклоприсоединения **14** (Cycl) в реакции имидазолина **5c** с метилпропиолатом в различных растворителях представлены в таблице 3.

В ряду растворителей несклонных специфически взаимодействовать ни с реагентами, ни с продуктами наблюдается линейная зависимость между дипольным моментом растворителя (μ) и соотношением продуктов циклоприсоединения **cycl** и присоединения (E+Z), $\text{cycl}:(\text{E}+\text{Z}) = 1.86 + 1.62 \cdot \mu(\text{D})$, $R = 0.995$, рисунок 5.

Для ряда фторированных бензолов наблюдается тенденция к уменьшению относительного содержания продуктов циклоприсоединения **Cycl** в реакционной смеси с увеличением полярности растворителя рисунок 6. Это влияние противоположно тому, которое наблюдается в ряду хлорзамещённых предельных углеводородов.

Полярные апротонные растворители, такие как ДМСО, способны смещать положение аминонитрон-N-гидроксиаминоиминного равновесия в сторону увеличения содержания формы **5B** в результате сольватации (структура **11**, рис. 2). В то же время сольватация гидроксигруппы снижает ее нуклеофильность. Как следствие, в растворе ДМСО продукты присоединения не образуются (таб. 3). Аналогичное влияние, оказывают и другие кислородсодержащие апротонные растворители, в которых увеличение диэлектрической проницаемости заметно снижает долю продуктов присоединения (рис. 7).

Метанол, как протонный растворитель, напротив, за счёт образова-

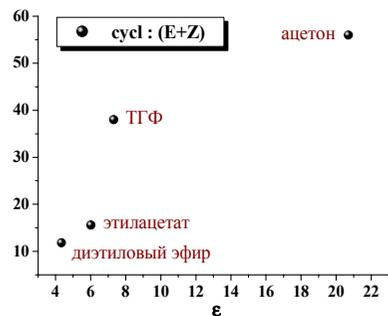


Рисунок 7.

ния сольвата **10** (рис. 2) блокирует атом кислорода нитронной группы. Вследствие этого при взаимодействии **5c** с метилпропиолатом в метаноле наблюдается значительное преобладание продуктов присоединения над продуктом циклоприсоединения (таб. 3).

Характер заместителя R_2 существенно влияет на соотношение продуктов конкурирующих реакций. Так, в случае заместителей способных эффективно сопрягаться с π -системой имидазолинового кольца **5e,f,l** при проведении реакции в хлороформе продукты присоединения **16** не образуются в отличие от 2-алкилзамещённых субстратов **5a,c,d**.

2.3. Модель реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения производных 4,5-дигидро-1H-имидазол-3-оксида к алкинам

Для количественного определения влияния различных факторов на скорость реакции необходимым шагом является определение вида кинетического уравнения. Методом спрямления кинетических кривых, полученных с использованием УФ и ЯМР спектроскопии, нами показано, что исследуемая реакция подчиняется кинетическому уравнению (1) для различных производных **9** и **13**, вне зависимости от природы растворителя. Это дало возможность определять величины констант скоростей для изучаемого процесса.

$$\text{скорость} = k[\text{нитрон}][\text{алкин}] \quad (1)$$

Знание эффектов среды может пролить свет на особенности механизма, в связи с чем, нами были проведены эксперименты по определению скоростей реакций циклоприсоединения нитронов **9e,f** и N-*tert*-бутил-С-фенилнитрона **17** к алкинам **13d,e,f** с применением методов ЯМР ^1H и УФ спектроскопии, результаты которых приведены в таблице 4.

Нитрон	Алкин	$k \cdot 10^{-4} (\text{M}^{-1} \text{s}^{-1})$ при 24 °C							
		MeOH	CHCl ₃	C ₆ H ₆	CCl ₄	ТГФ	ацетон	CH ₃ CN	ДМСО
9e	13f	<0,4	1.8	-	18	-	35	-	80
		-	61	-	274	620	950	1390	2110
9f	13d	-	61	-	274	620	950	1390	2110
	13e	7,25	123	-	425	-	287	-	396
17	13d	-	-	-	0,028	-	0,007	-	0,036

Таблица 4.

В ряду апротонных растворителей скорость реакции циклоприсоединения изучаемых нитронов **9** к интернальным алкинам **13** заметно увеличивается при повышении полярности среды (рисунок 8). Такой эффект, нехарактерный для «изолированного» нитрона **17** (ср. табл. 4) может свидетельствовать о большей полярности переходных состояний по сравнению с полярностью исходных реагентов

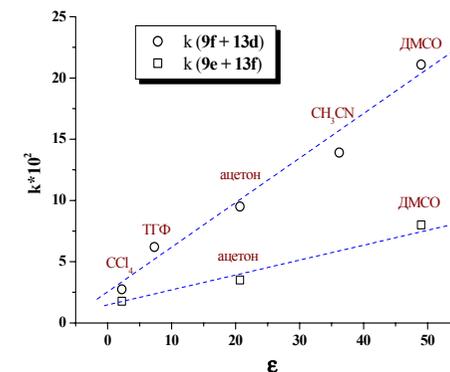


Рисунок 8.

в реакциях производных **9**. В то же время, величина этого влияния не позволяет говорить об образовании цвиттер-ионного интермедиата. Следует отметить, что для реакций с участием терминальных алкинов, подобная корреляционная зависимость отсутствует, что связано, по всей видимости, с образованием водородных связей C-H...O между молекулами диполярофила и растворителя.

Падение скорости при проведении реакции в метаноле, по всей видимости, связано с образованием прочных сольватов **10** (рис. 2).

Алкин	k_{REL} для 9e
13f	$5.2 \cdot 10^{-3}$
13c	$1.26 \cdot 10^{-1}$
13d	$3.94 \cdot 10^{-1}$
13e	1
13b	18.7
13g	370
13a	810
13h	$>8 \cdot 10^4$

Важным фактором, определяющим скорость реакции, оказывается влияние природы заместителей в алкине. Методом конкурентных реакций и сопоставлением непосредственно измеренных констант скоростей были построены ряды относительной активности алкинов **13** по отношению к нитронам **9** (таб. 5).

Показано, что в целом, происходит ускорении реакции при увеличении суммарного электроакцепторного характера заместителей в алкине, тем не менее, у этой тенденции есть существенные особенности. В частности при переходе от терминальных алкинов к их фенилзамещенным аналогам, активность снижается в среднем на два порядка, а при переходе от диметилацетилендикарбодисилата **13g** к этил 4,4,4-трифторобут-2-иноату **13h** происходит более чем стократное увеличение скорости реакции.

Таблица 5.

Для определения влияния на скорость реакции заместителей R_1 и R_2 нами построены ряды относительных констант скоростей реакций нитронов **5** и **9** с алкинами **13** в $CHCl_3$ при 24°C (таб. 6).

Нитрон	k_{REL}		δ_p^+
	13b	13e	
5c	-	2.2	-
5e	-	0.29	-
9f	1	1	0.79
9e	2.7	2.8	0
9g	6.2	6.1	-0.78
9c	18.9	17.1	

При переходе от $R_2=Me$ к $R_2=Ph$, скорость реакции падает примерно в 6 раз (таб. 6), что может быть связано с увеличением стерических препятствий. Стерические препятствия, оказываемые процессу циклоприсоединения *para*-нитрофенильным **9f**, фенильным **9e** и *para*-метоксифенильным **9g** заместителями – одинаковы, тогда как их π -донорные свойства заметно различаются. Увеличение π -донорных способностей заместителя приводит к увеличению активности нитрона (таб. 6).

Наблюдается хорошая линейная корреляция между реакционной способностью ($\log(k_X/k_H)$) арилзамещенных нитронов **9(e-g)** и электрофильными константами заместителей в *para*-положении δ_p^+ (таб. 6). Чувствительность ρ в реакции с алкином **13b** составляет -0.51 (для алкина **13e** $\rho = -0.50$). Это свидетельствует, о том, что в переходном состоянии на атоме C-2 имидазолинового кольца локализован положительный заряд, однако, величина этого заряда невелика.

Введение метильной группы к атому азота имидазолинового кольца (R_1) приводит к повышению скорости реакции в 7-10 раз (таб. 6). Этот эффект, по сути, связан с усилением донорных свойств атома азота, влияние которого можно проследить, сопоставляя величины констант скоростей реакций структурно близких нитронов **9e**

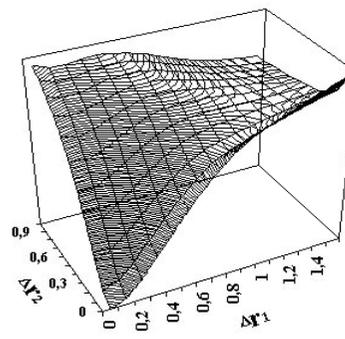


Рисунок 9

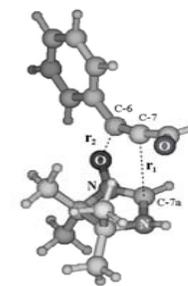


Рисунок 10

и **17** (ср. табл. 4). В растворе CCl_4 нитрон **9e** реагирует с алкином **13d** в $2.7 \cdot 10^4$ раз быстрее, а в ацетоне примерно в $4 \cdot 10^5$ раз быстрее, чем **17**.

Нами предпринята попытка построить квантово-механическую модель взаимодействия рассмотренных нитронов с диполярофилами.

Проведены *ab initio* расчёты в базисе 3z, позволившие путём численного решения, построить энергетическую поверхность реакции циклоприсоединения **5b** к **13a** в координатах длин образующихся связей C-C (r_1) и C-O (r_2) (рис. 9).

Такие экспериментальные данные, как, возрастание скорости реакции при увеличении полярности среды (рис. 8) и π -донорных свойств заместителя R_2 (таб. 6), заметно большая активность **13b** по сравнению с **13c** и **13d**, свидетельствуют против бирадикального механизма. Поэтому моделирование реакции производилось с сохранением мультиплетности системы.

Отсутствие локальных минимумов на потенциальной поверхности, наряду с малым влиянием полярности растворителя на скорость (рис. 8) и низкой чувствительностью реакции ($\rho = -0.51$) (таб. 6), указывают на одностадийность процесса.

Используя стандартные расчётные методики, мы определили строение и энергетические характеристики целого ряда переходных состояний для реакций циклоприсоединения алкинов **13** к нитронам **5**, **9** и **17** (рис. 10). Сопоставление расчётных величин $-E_A$ с логарифмом экспериментально измеренных констант скоростей $\ln(k_{exp})$ для реакций нитрона **9e** с алкинами **13**, демонстрирует хорошую сходимость в случае терминальных алкинов (рис. 11).

Заметное отклонение значений для терминальных алкинов **13a,e** может быть объяснено специфическим взаимодействием алкина с растворителем (см. выше). Рассчитанные величины E_A также согласуются с данными по влиянию заместителей R_1 и R_2 на активность нитрона. Хорошая сходимость расчётов с экспериментальными данными позволяет использовать их для интерпретации особенностей изучаемого процесса.

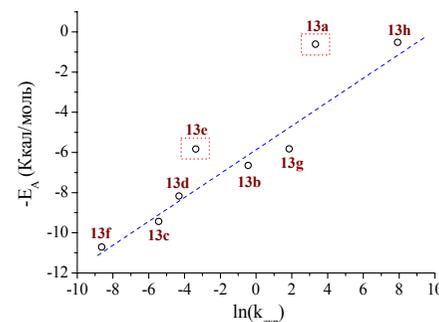


Рисунок 11.

интерпретации особенностей изучаемого процесса.

Переходное состояние, таким образом, представляет собой полярную структуру, в которой положительный заряд локализован на атоме С-7а, а отрицательный находится на π -орбитали диполярфила (атом С-7) (рис. 10). Причиной этого, по всей видимости, является высокая π -донорная способность атома азота N-1, неподеленная электронная пара которого способна эффективно стабилизировать положительный заряд на атоме С-7а.

Устоявшийся подход к рассмотрению региоселективности и относительной активности, основанный на использовании теории граничных молекулярных орбиталей даёт результаты зачастую противоречащие экспериментальным. Это связано со значительной разницей между геометрией и энергиями граничных орбиталей в реагентах и в переходном состоянии. Углеродный атом С-6, образующий связь с кислородом нитронной группы, имеет уже не sp -гибридизацию – s -характер значительно уменьшается, что приводит в разрыву цепи сопряжения между заместителем R_4 и взаимодействующей π -орбиталью. Таким образом, этот заместитель может стабилизировать переходное состояние в основном за счёт своих σ -акцепторных свойств. В тоже время, заместитель при атоме С-7 способен эффективно стабилизировать переходное состояние. Таким образом, σ -акцепторный заместитель должен эффективно увеличивать скорость реакции находясь при атоме С-6, а π -акцепторный - при атоме С-7. Ярким примером такого «тандема» является наиболее активный, из исследованных алкин **13h**.

ВЫВОДЫ

1. Показано, что производные 1-гидрокси-2-имидазолина находятся в растворе в виде равновесной смеси аминонитронной и N-гидроксиаминоиминной форм. Положение равновесия чувствительно к ряду факторов, основными из которых являются:

- Полярность растворителя, увеличение которой приводит к смещению равновесия в сторону аминонитронной формы;
- Специфическое взаимодействие с протонными и апротонными растворителями.
- Природа заместителя в положении 2 имидазолинового кольца: σ - и особенно π -доноры смешают равновесие в сторону аминонитрона, а акцепторы в сторону N-гидроксиаминоимина.

2. Продемонстрировано, что нитроны - производные 4,5-дигидро-1H-имидазол-3-оксида, замещённые как в положение 2 гетероцикла, так и по атому азота легко вступают в реакцию 1,3-диполярного циклоприсоединения с широким кругом акцепторно-замещённых алкинов с образованием циклоаддуктов – 1,2,3,7a-тетрагидроимидазо[1,2-b]изоксазолов. Обнаружена высокая активность и региоселективность изучаемых нитронов.

3. Обнаружено, что при взаимодействии N-незамещённых производных 4,5-дигидро-1H-имидазол-3-оксида с несимметрично замещёнными алкинами возможно протекание реакции по двум конкурирующим направлениям – циклоприсоединению и нуклеофильному присоединению гидроксигруппы N-гидроксиаминоиминного таутомера по активированной кратной связи. Показано, что растворитель способен в значительной степени влиять на соотношение скоростей этих конкурентных процессов, что позволяет в некоторых случаях на-

правлять реакцию почти целиком по тому или иному пути. Заместитель во втором положении имидазолинового кольца существенно влияет на состав продуктов реакции.

4. Изучено влияние растворителя на скорость реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения нитронов – производных 4,5-дигидро-1H-имидазол-3-оксида. Построены ряды активности этих нитронов и алкинов в реакции циклоприсоединения. Выявлены структурные факторы, влияющие на активность субстратов этой реакции.

5. С привлечением *ab initio* расчётов проведённых в базисе 3z, построен энергетический профиль и определены строение и энергетические характеристики переходных состояний. На основании совокупности экспериментальных фактов и результатов расчётов предложена модель согласованного несимметричного процесса, что позволило не только объяснить наблюдаемые экспериментальные факты, но и прогнозировать активность и региоселективность реакции циклоприсоединения подобных соединений.

Основные результаты исследований изложены в следующих работах:

- Reznikov, V.A., Roshchupkina, G.I., Mazhukin, D.G., Petrov, P.A., Popov, S.A., Fokin, S.V., Romanenko, G.V., Rybalova, T.V., Gatilov, Y.V., Shvedenkov, Y.G., Irtegov, I.G., Shundrin, L.A., Ovcharenko, V.I. A New Class of Enehydroxylaminoketones - 2-(1-Hydroxy-4,4,5,5-tetraalkylimidazolidin-2-ylidene)-1-R-ethanones: Synthesis and Reactions // *Eur. J. Org. Chem.* - 2004 - № 4 - P. 749-765.
- Popov, S.A., Andreev, R.V., Romanenko, G.V., Ovcharenko, V.I., Reznikov, V.A. Aminonitrone-N-hydroxyaminoimine tautomeric equilibrium in the series of 1-hydroxy-2-imidazolines // *Journal of Molecular Structure*. – 2004. – Vol. 697. – P. 49-60.
- Popov, S. A., Chukanov, N. V., Romanenko, G. V., Rybalova, T. V., Gatilov, Y. V., Reznikov, V. A., 1,3-Dipolar Cycloaddition Reaction of 4,5-Dihydro-1H-imidazole 3-oxides with Alkynes // *J. Het. Chem.*, – 2006. – Vol. 43 – P. 277-291.
- Popov, S. A., Reznikov, V. A., 1,3-Dipolar Cycloaddition or Nucleophilic Addition: Influence of Solvents and Nature of Substituents in the Reagent and Substrate Molecules on the Reaction of 4,5-Dihydro-1H-imidazole 3-oxides with Alkynes // *J. Het. Chem.*, – 2006. – Vol. 43 – P. 293-298.
- Попов С.А. Новый подход к синтезу парамагнитных енаминокетонов производных 2-имидазолина // Молодежная научная школа-конференция по органической химии - Екатеринбург, 2002 - С. 360.
- Попов С.А. Влияние различных факторов на активность и селективность производных 2-имидазолин-3-оксида в реакциях 1,3-диполярного циклоприсоединения // Молодежная научная школа-конференция по органической химии - Екатеринбург, 2004 - С. 58.
- Popov S.A., Reznikov V.A., 1,3-Dipolar cycloaddition in the synthesis of imidazo[1,2b]isoxazole derivatives // 3rd EuroAsian Heterocyclic Meeting “Heterocycles in Organic and Combinatorial Chemistry” - Novosibirsk, 2004 – P. 187.

Формат бумаги 60x84 1/16. Объём печати 1 печ. лист.
Тираж 100 экз.

Отпечатано на ротапинтере Новосибирского института органической химии
им. Н.Н. Ворожцова СО РАН
6300906 Новосибирск 90, пр. ак. Лаврентьева