

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Институт элементоорганических соединений
им. А.Н. Несмеянова Российской академии наук

На правах рукописи

Кутасевич Антон Викторович

**ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ
N-ОКСИДОВ 2-НЕЗАМЕЩЕННЫХ ИМИДАЗОЛОВ С СН-
КИСЛОТАМИ И КАРБОНИЛЬНЫМИ СОЕДИНЕНИЯМИ**

1.4.3. – органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени кандидата химических наук

Москва – 2022

Работа выполнена на кафедре технологии тонкого органического синтеза и химии красителей Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева (РХТУ им. Д.И. Менделеева).

Научный руководитель: **Митянов Виталий Сергеевич**, кандидат химических наук, доцент кафедры технологии тонкого органического синтеза и химии красителей Российского химико-технологического университета имени Д.И. Менделеева.

Официальные оппоненты:

Белоглазкина Елена Кимовна, доктор химических наук, профессор кафедры органической химии Химического факультета Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова,

Газиева Галина Анатольевна, доктор химических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории азотсодержащих соединений Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт органической химии имени Н.Д. Зелинского Российской академии наук (ИОХ РАН).

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "МИРЭА – Российский технологический университет" (РТУ МИРЭА).

Защита диссертации состоится «__» _____ 2022 г. в _____ часов 00 мин. на заседании диссертационного совета 24.1.161.01 при Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова Российской Академии наук по адресу: 119991, ГСП-1, г. Москва, ул. Вавилова, 28. С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ИНЭОС РАН: www.ineos.ac.ru

Автореферат разослан «__» _____ 2022 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета 24.1.161.01
кандидат химических наук

Ольшевская В.А.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Традиционно актуальной задачей органической химии является разработка новых эффективных методов синтеза как для получения продуктов с известной практической ценностью, так и для создания новых молекул, синтез которых был затруднен отсутствием необходимой методологии. Среди всего многообразия органических реакций особое место занимают методы селективной прямой С-Н функционализации, что особенно актуально в синтезе сложных гетероциклических систем. Так, значительный прогресс достигнут в области прямой С-Н функционализации азинов благодаря использованию их в виде легко доступных *N*-оксидов.

В отличие от *N*-оксидов азинов химия *N*-оксидов 1,3-азолов остается довольно малоизученной, несмотря на то, что сами пятичленные азотсодержащие гетероциклы, в частности имидазолы, представляют собой важнейший класс гетероциклических соединений и широко представлены среди природных и синтетических биологически активных соединений. Это обуславливает актуальность разработки синтетических методов с использованием *N*-оксидов имидазолов.

Цель и задачи работы. Исследование реакции *N*-оксидов имидазолов с СН-кислотами и карбонильными соединениями и создание на её основе новых методов С-Н функционализации имидазольного цикла.

Научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы. Научная новизна состоит в обнаружении новой трёхкомпонентной реакции *N*-оксидов 2-незамещенных имидазолов с СН-кислотами и альдегидами. В работе было показано, что *N*-оксидов имидазолов могут выступать в виде доноров Михаэля, а также изучены возможности и ограничения данной реакции, на ее основе создан эффективный подход к С-Н функционализации имидазольного цикла. Практическая значимость работы состоит в разработке новых синтетических подходов, применимых для получения широкого ряда новых функциональных производных имидазола.

Методология и методы исследования. Основу применяемой методологии составляет анализ литературных данных, синтез новых производных *N*-оксидов имидазола и определение закономерности протекания реакций *N*-оксидов имидазолов с различными карбонильными соединениями и СН-кислотами, методы выделения и очистки синтезированных соединений, физико-химические методы анализа строения продуктов и их смесей: масс-спектрометрия высокого разрешения, ИК и ЯМР спектроскопия, элементный и рентгеноструктурный анализ, а также ВЭЖХ.

Личный вклад автора состоит в поиске, анализе и обобщении научной литературы по методам С-Н функционализации гетероароматических *N*-оксидов, проведении

экспериментов, анализе экспериментальных данных, обработке и обобщении результатов. Также автором осуществлена апробация работы на конференциях и подготовка публикаций по проведенным исследованиям.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Основным результатом проведенной работы является исследование новой трёхкомпонентной реакции *N*-оксидов 2-незамещенных имидазолов с СН-кислотами и альдегидами.
2. На основе взаимодействия *N*-оксидов 2-незамещенных имидазолов с альдегидами и кислотой Мельдрума разработан эффективный метод синтеза 3-(имидазол-2-ил)пропионовых кислот.
3. Разработан подход к синтезу *N*-оксидов 2-фурилзамещенных имидазолов на основе конденсации *N*-оксидов 2-незамещенных имидазолов с арилглиоксалями и циклическими 1,3-дикарбонильными соединениями.
4. Показано, что конденсация *N*-оксидов 2-незамещенных имидазолов с этиловым эфиром циануксусной кислоты, малонодинитрилом и некоторыми другими СН-кислотами, содержащими нитрильную группу, катализируется альдегидами и приводит к образованию 2-(1,3-дигидро-2H-имидазол-2-илиден)ацетонитрилов.

Степень достоверности и апробация работы. Объективность и достоверность полученных результатов подтверждены физико-химическими методами анализа (структура синтезированных соединений), сходимость и воспроизводимость полученных данных подтверждены повторяемостью опытов, использованием точных и надежных методик определения, сопоставлением с литературными данными, а также публикацией автором научных работ в международных научных журналах. Результаты диссертационной работы были представлены на кластере конференций по органической химии «ОРГХИМ-2016» (Санкт-Петербург, 2016), I Всероссийской молодежной школе-конференции «Успехи синтеза и комплексообразования» (Москва, 2016), Третьем междисциплинарном симпозиуме по медицинской, органической и биологической химии и фармацевтике (Севастополь, 2017), Всероссийских научных конференциях «Марковниковские чтения» (Красновидово, 2017-2020), Шестой междисциплинарной конференции «Молекулярные и биологические аспекты химии, фармацевтики и фармакологии» (Нижний Новгород, 2020).

Публикации. По результатам проведенных исследований опубликовано 6 статей в международных журналах, индексируемых Scopus и WoS, и 7 тезисов докладов на научных конференциях различного уровня.

Структура и объем работы. Материал диссертации изложен на 161 страницах и состоит из оглавления, списка сокращений, введения, обзора литературы на тему «Безметалльные

методы C-H функционализации гетероароматических *N*-оксидов», обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, списка литературы. Библиографический список включает 140 ссылок.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

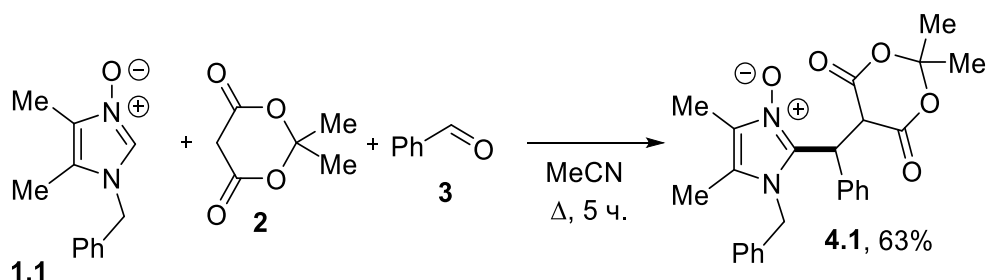
В последнее время достигнут существенный прогресс в синтезе функционализированных гетероциклов с использованием гетероароматических *N*-оксидов. Уникальный профиль реакционной способности этих соединений позволяет вводить их в реакции с участием реагентов различных типов (электрофилов, нуклеофилов, диполярофилов). Некоторые из разработанных высокоселективных методов нашли применение в синтезе и модификации синтетических и природных биологически активных соединений.

Однако эти результаты в основном относятся к *N*-оксидам азинов, в основном хинолина и пиридина. В то же время синтетический потенциал *N*-оксидов азолов, в частности, имидазолов остается практически не исследованным.

Взаимодействие *N*-оксидов имидазолов с альдегидами и кислотой Мельдрума

В ходе изучения реакционной способности *N*-оксидов имидазолов нами было обнаружено, что взаимодействие *N*-оксида 1-бензил-4,5-диметилимидазола (**1.1**) с кислотой Мельдрума (**2**) и бензальдегидом (**3**) при кипячении в ацетонитриле приводит к образованию соединения **4.1** с выходом 63% (схема 1).

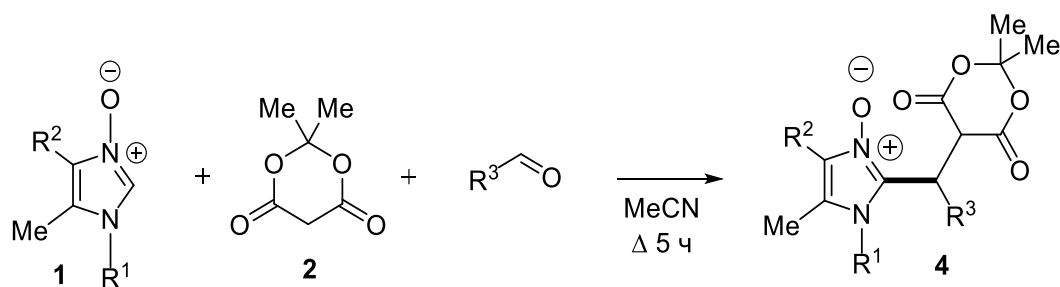
Схема 1.



Строение продукта **4.1** было подтверждено данными ^1H и ^{13}C ЯМР спектроскопии и масс-спектрометрии высокого разрешения, а также результатами рентгеноструктурного анализа.

Мы изучили возможность введения в это превращение альдегидов различной природы, а также *N*-оксидов 2-незамещенных имидазолов с разными заместителями в положении 1 (схема 2).

Схема 2.



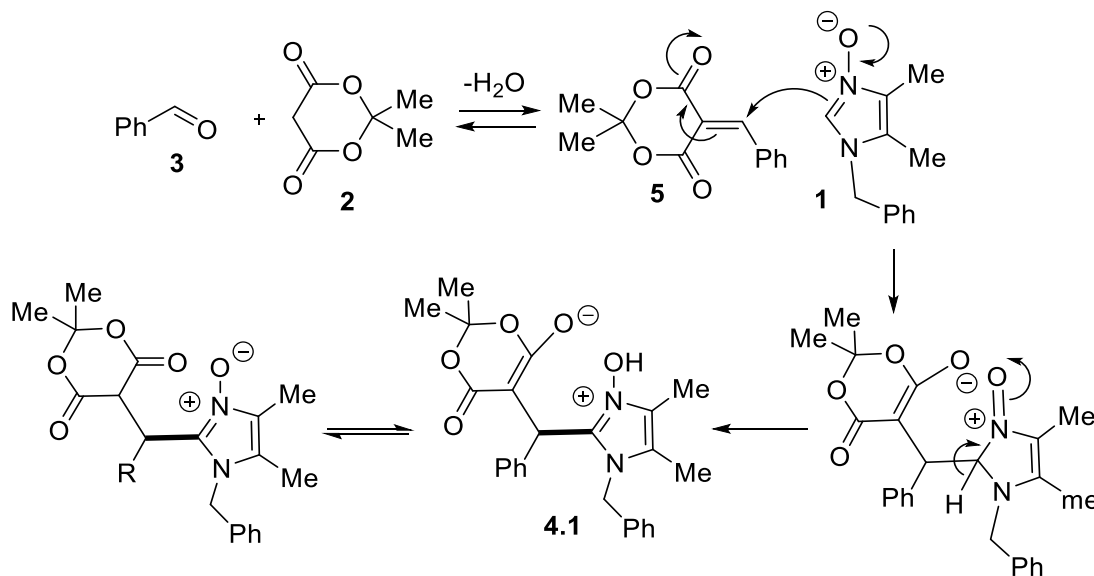
№	R ₁	R ₂	R ₃	Выход
4.1	Bn	Me	Ph	63%
4.2	Bn	Me	H	65%
4.3	Bn	Me	4-MeSC ₆ H ₄	69%
4.4	Bn	Me	4-MeOC ₆ H ₄	53%
4.5	Bn	Me	2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃	55%
4.6	Bn	Me	4-O ₂ NC ₆ H ₄	67%
4.7	Bn	Me	4-HOC ₆ H ₄	76%
4.8	Bn	Me	4-ClC ₆ H ₄	68%
4.9	Bn	Me	3-тиофенил	68%
4.10	Bn	Me	2-фурил	33%
4.11	Bn	Me	3-пиридил	66%
4.12	Bn	Me	CH ₂ CH(Me) ₂	60%
4.13	2-тиофенилметил	Me	4-MeOC ₆ H ₄	63%
4.14	CH ₂ CH ₂ Ph	Me	4-AcNHC ₆ H ₄	65%
4.15	2-фурилметил	Me	3-HO-4-MeOC ₆ H ₃	69%
4.16	2-морфолиноэтил	Me	4-MeOC ₆ H ₄	53%
4.17	CH ₂ (3,4-(OCH ₂ O)C ₆ H ₃)	Me	2-Br-4,5-(MeO) ₂ C ₆ H ₂	55%
4.18	циклопентил	Me	4-HO ₂ CC ₆ H ₄	67%
4.19	Bn	Me	4-метил-2-оксо-2H-хромен-7-ил	76%
4.20	Me	<i>p</i> -Tol	3,4-(MeO) ₂ C ₆ H ₃	68%
4.21	CH ₂ CH=CH ₂	Me	2,3-Me-4-MeOC ₆ H ₂	68%
4.22	CH ₂ CH ₂ Ph	Me	4-Et ₂ NC ₆ H ₄	33%
4.23	циклопентил	Me	3-EtO-4-MeOC ₆ H ₃	66%
4.24	CH ₂ (4-ClC ₆ H ₄)	Me	CH ₂ CH(Me) ₂	60%

Было установлено, что в реакцию вступают ароматические, гетероароматические и алифатические альдегиды, а также формальдегид, применявшийся в виде водного раствора. Таким образом можно получить широкий ряд новых производных имидазола без использования катализаторов, кислот и оснований. Условия реакции просты в препаративном отношении, а выделение продуктов не требует применения хроматографии, что делает обнаруженную реакцию удобным синтетическим методом.

Механизм реакции, по всей видимости, можно представить следующей схемой: реакция начинается с взаимодействия кислоты Мельдрума и альдегида с образованием соответствующего арилиденового производного **5**, после чего к нему происходит

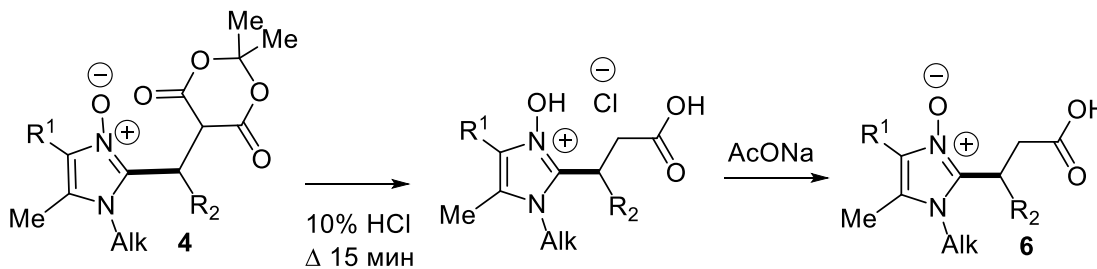
присоединение по Михаэлю *N*-оксида имидазола **1** (схема 3). Следует отметить, что в литературе отсутствуют примеры превращений, в которых гетероциклический *N*-оксид выступал бы в роли донора Михаэля.

Схема 3.



Фрагмент кислоты Мельдрума в соединениях **4** выполняет роль скрытой карбоксильной группы и его гидролиз позволяет легко получать соответствующие *N*-оксиды 3-(имидазол-2-ил)пропионовых кислот **6** (схема 4).

Схема 4.



№	R ₁	Alk	R ₂	Выход
6.1	Me	Bn	Ph	89%
6.2	Me	Bn	H	88%
6.3	Me	Bn	4-MeSC ₆ H ₄	79%
6.4	Me	Bn	2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃	94%
6.5	Me	Bn	4-O ₂ NC ₆ H ₄	96%
6.6	Me	Bn	4-HOC ₆ H ₄	90%
6.7	Me	Bn	CH ₂ CH(Me) ₂	98%
6.8	Me	2- тиофенилметил	4-MeOC ₆ H ₄	82%
6.9	Me	CH ₂ CH ₂ Ph	4-H ₂ NC ₆ H ₄ *	74%
6.10	Me	2-фурилметил	3-HO-4-MeOC ₆ H ₃	75%
6.11	Me	2- морфолиноэтил	4-MeOC ₆ H ₄	78%

6.12	Me	CH ₂ (3,4-(OCH ₂ O)C ₆ H ₃)	2-Br-4,5-(MeO) ₂ C ₆ H ₂	94%
6.13	Me	циклопентил	4-HO ₂ CC ₆ H ₄	79%
6.14	Me	Bn	4-метил-2-оксо-2Н-хромен-7-ил	69%
6.15	<i>p</i> -Tol	Me	3,4-(MeO) ₂ C ₆ H ₃	78%
6.16	Me	CH ₂ CH=CH ₂	2,3-Me-4-MeOC ₆ H ₂	90%
6.17	Me	CH ₂ CH ₂ Ph	4-Et ₂ NC ₆ H ₄	86%
6.18	Me	циклопентил	3-EtO-4-MeOC ₆ H ₃	94%
6.19	Me	CH ₂ (4-ClC ₆ H ₄)	CH ₂ CH(Me) ₂	91%

*- соединение **6.9** образуется путем гидролиза **4.14**, при этом также гидролизуется карбамоильная группа.

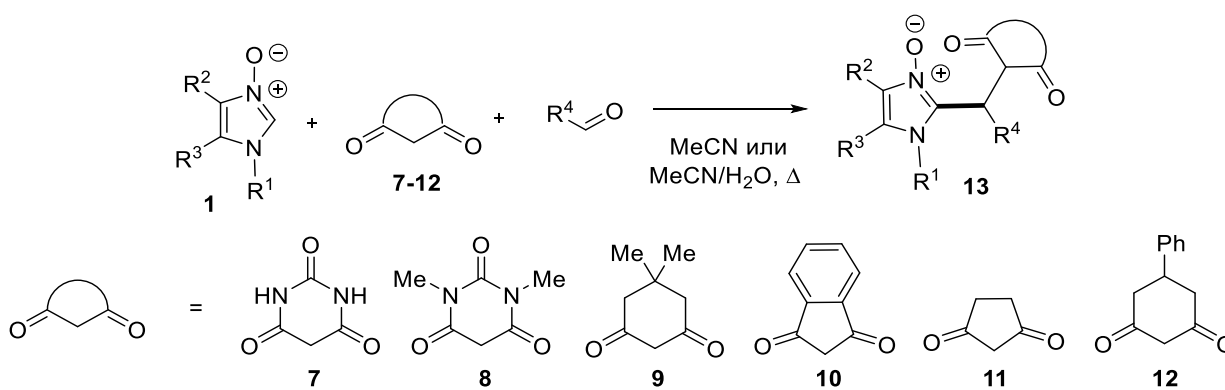
Взаимодействие *N*-оксидов имидазолов с альдегидами и СН-кислотами

Была исследована возможность введения в реакцию других циклических СН-кислот помимо кислоты Мельдрума и *N*-оксидов имидазолов с разнообразными заместителями (схема 5).

Реакция была распространена на такие СН-кислоты как барбитуровая **7** и диметилбарбитуровая **8** кислоты, димедон **9**, 1,3-циклопентандион **10**, 1,3-индандион **11**, 5-фенилциклогексан-1,3-дион **12**.

Отдельно следует отметить, что при наличии у *N*-оксида имидазола 2-х свободных положений, реакция протекает исключительно по положению 2 (соединение **13.15**), что согласуется с ранее предложенным механизмом.

Схема 5.

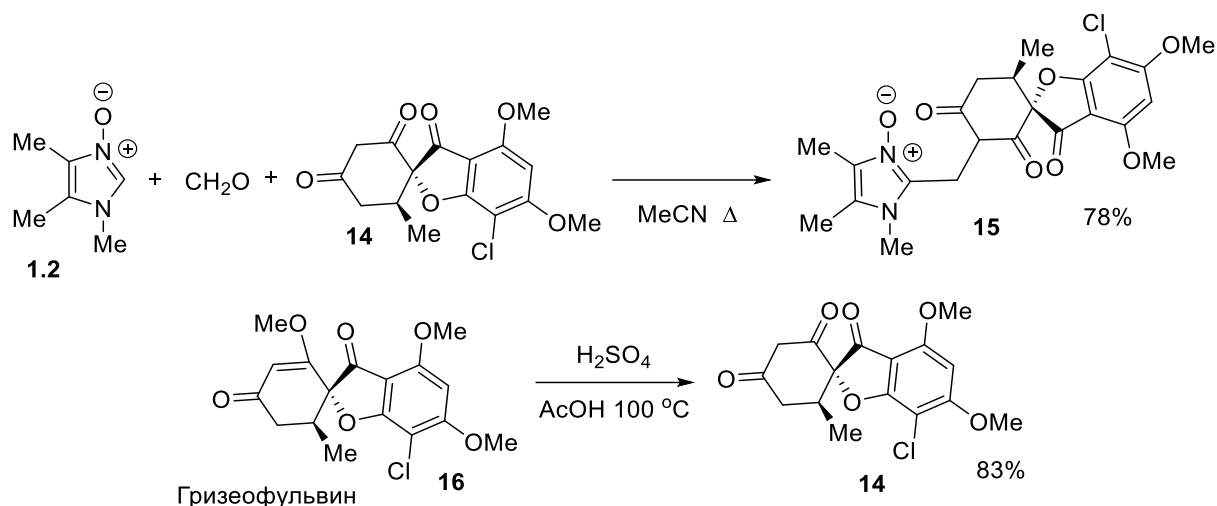


№	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	СН-кислота	Выход
13.1	Bn	Me	Me	H	7	88%
13.2	Bn	Me	Me	4-MeOC ₆ H ₄	7	96%
13.3	Bn	Me	Me	2-тиофенил	7	73%
13.4	CH ₂ CH ₂ OH	Me	Me	4-MeOC ₆ H ₄	7	45%
13.5	CH ₂ CH ₂ OH	Me	Me	H	7	52%
13.6	CH ₂ CH ₂ OH	Me	Me	3-тиофенил	7	91%
13.7	2-тиофенилметил	Me	Me	4-MeOC ₆ H ₄	7	78%

13.8	CH ₂ CO ₂ H	Me	Me	4-MeOC ₆ H ₄	7	72%
13.9	2-морфолиноэтил	Me	Me	4-MeOC ₆ H ₄	7	85%
13.10	1,2,4-триазол-3-ил	Me	Me	3-HO-4-MeOC ₆ H ₃	7	71%
13.11	Bn	Me	Me	H	8	81%
13.12	Bn	Me	Me	4-MeOC ₆ H ₄	8	71%
13.13	Bn	Me	Me	2-фурил	8	51%
13.14	Me	Me	Me	4-MeOC ₆ H ₄	8	40%
13.15	Me	H	2-Py	4-MeOC ₆ H ₄	8	67%
13.16	Me	Me	Me	CH ₂ CH(Me) ₂	8	66%
13.17	Bn	Me	Me	4-MeOC ₆ H ₄	9	37%
13.18	Bn	Me	Me	2-тиофенил	9	57%
13.19	Bn	Me	Me	H	9	41%
13.20	1,2,4-триазол-3-ил	Me	Me	H	9	29%
13.21	Bn	Me	Me	3-пиридил	9	37%
13.22	2-тиофенилметил	Me	Me	4-FC ₆ H ₄	9	56%
13.23	2-морфолиноэтил	Me	Me	4-FC ₆ H ₄	9	52%
13.24	2-морфолиноэтил	Me	Me	3-BrC ₆ H ₄	9	82%
13.25	CH ₂ (2-ClC ₆ H ₄)	Me	Me	4-((1-метил- имидазол-2- ил)метокси)фенил)м етил	9	47%
13.26	Bn	Me	Me	2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃	9	73%
13.27	циклогексил	Me	Me	2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃	9	37%
13.28	циклопентил	Me	Me	2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃	9	53%
13.29	CH ₂ CH(OMe) ₂	Me	Me	2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃	9	49%
13.30	CH ₂ (4-ClC ₆ H ₄)	Me	Me	2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃	9	40%
13.31	CH ₂ CH ₂ Ph	Me	Me	2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃	9	48%
13.32	2-фурилметил	Me	Me	2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃	9	71%
13.33	Me	Me	Me	2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃	9	82%
13.34	CH ₂ (2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃)	Me	Me	2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃	9	28%
13.35	Bn	Me	Me	2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃	12	66%
13.36	CH ₂ CH=CH ₂	Me	Me	2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃	12	39%
13.37	циклогексил	Me	Me	2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃	12	64%
13.38	Bn	Me	Me	H	11	61%
13.39	Bn	Me	Me	4-MeOC ₆ H ₄	10	49%

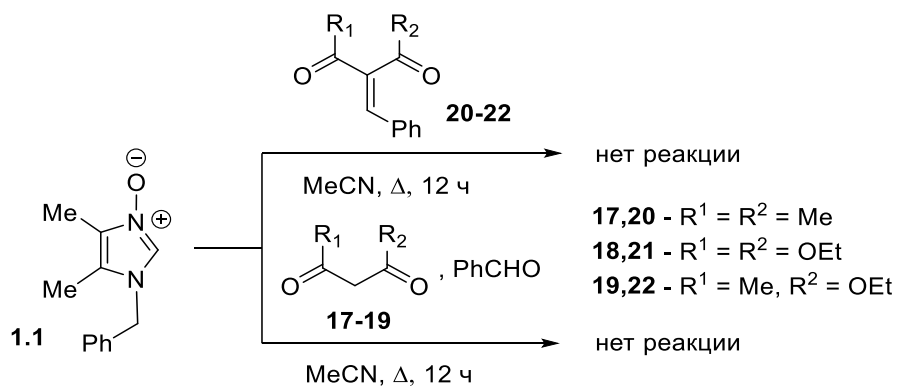
Используя разработанный подход, мы смогли также получить с хорошим выходом соединение **15**, содержащее в своей структуре фрагмент (2S)-7-хлор-4,6-диметокси-2'-метил-3H-спиро[бензофуран-2,1'-циклогексан]-3,4',6'-триона **14**, который является производным хорошо известного противогрибкового препарата гризеофульвина **16** (схема б).

Схема 6.



Вместе с тем оказалось, что эта реакция не применима для нециклических β-дикарбонильных соединений, таких как ацетилацетон **17**, диэтилмалонат **18**, этиловый эфир ацетоуксусной кислоты **19**. В исследованных условиях нециклические β-дикарбонильные соединения не образуют соответствующих арилиденовых производных. В тоже время и предварительно полученные продукты конденсации альдегидов с 1,3-дикарбонильными соединениями **20-22** также инертны по отношению к *N*-оксидам имидазолов (схема 7). При длительном нагревании в различных растворителях в реакционной массе обнаруживаются только исходные соединения, добавление кислот и/или оснований также не приводит к желаемому результату.

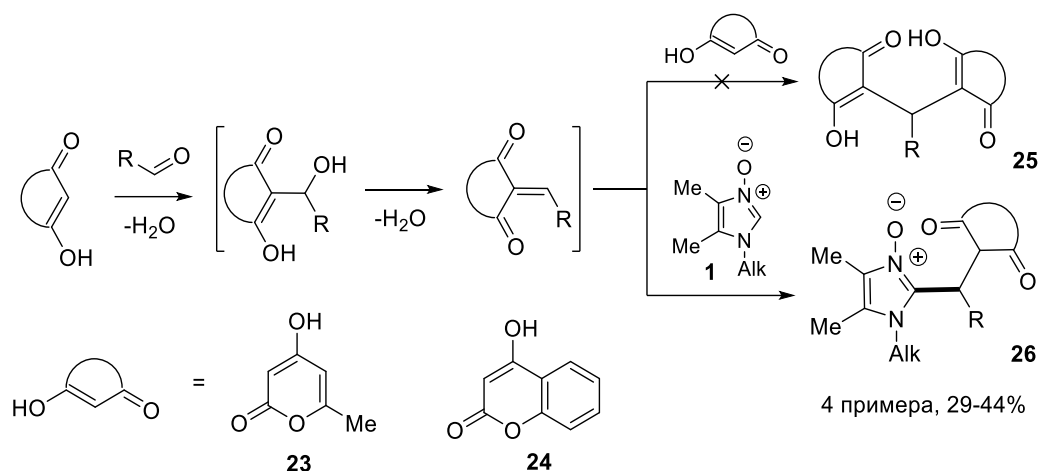
Схема 7.



В то же время в исследуемую трехкомпонентную реакцию могут быть введены такие гетероциклические 1,3-дикарбонильные соединения, как 4-гидрокси-6-метилпирон **23** и 4-гидроксикумарин **24** (схема 8). Эти соединения, как известно, не дают стабильных

арилиденовых производных в реакции с альдегидами, вместо этого образуются продукты присоединения двух молекул СН-кислоты **25**. Тем не менее, взаимодействие эквимольных количеств *N*-оксида имидазола, альдегида и СН-кислот **23** или **24** приводит к образованию соединений **26**.

Схема 8.

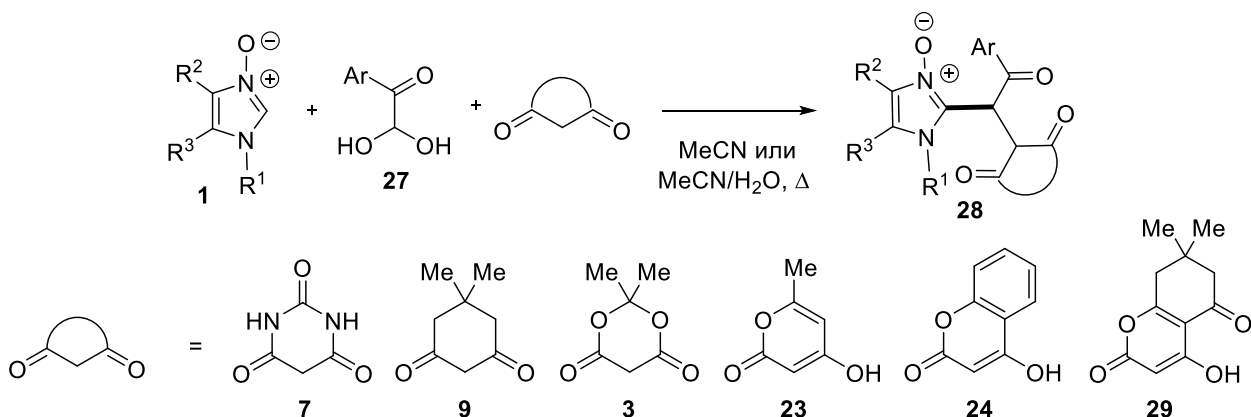


Взаимодействие *N*-оксидов имидазолов с глиоксалями и СН-кислотами

Нами была предпринята попытка расширить границы применимости изучаемого превращения, и использовать в качестве карбонильных соединений глиоксали.

При использовании доступных в виде гидратов арилглиокселей **27** реакция протекает схожим образом, с образованием продуктов **28**, при этом в реакцию вступает тот же набор *N*-оксидов имидазолов и СН-кислот, что и при использовании альдегидов (схема 9).

Схема 9.



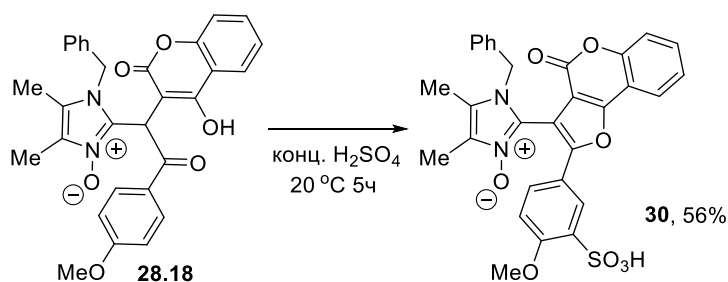
№	R ₁	R ₂	R ₃	Ar	СН-кислота	Выход
28.1	Me	Me	Me	<i>p</i> -Tol	9	72%
28.2	Bn	Me	Me	<i>p</i> -Tol	9	89%
28.3	Bn	Me	Me	3,4-(OCH ₂ O)C ₆ H ₃	9	81%

28.4	Bn	Me	Me	2-тиофенил	9	64%
28.5	Bn	Me	Me	2,5-диметилтиофен-3-ил	9	67%
28.6	Me	H	3-Py	3,4-(OCH ₂ O)C ₆ H ₃	9	37%
28.7	Bn	Me	Me	3,4-(OCH ₂ CH ₂ O)C ₆ H ₃	3	31%
28.8	CH ₂ CH ₂ OH	Me	Me	4-MeOC ₆ H ₄	3	65%
28.9	CH ₂ CH ₂ OH	Me	Me	4-MeOC ₆ H ₄	7	65%
28.10	CH ₂ CH(OMe) ₂	Me	Me	2-тиофенил	7	58%
28.11	Me	<i>p</i> -Tol	Me	4-MeOC ₆ H ₄	7	84%
28.12	Me	Me	Me	4-MeOC ₆ H ₄	23	71%
28.13	Bn	Me	Me	4-MeOC ₆ H ₄	23	73%
28.14	CH ₂ CO ₂ H	Me	Me	4-MeC ₆ H ₄	23	87%
28.15	CH ₂ CH ₂ (2-Py)	Me	Me	4-MeOC ₆ H ₄	23	46%
28.16	CH ₂ (2-MeOC ₆ H ₄)	Me	Me	2,5-диметилтиофен-3-ил	23	67%
28.17	Bn	Me	Me	4-MeOC ₆ H ₄	24	59%
28.18	CH ₂ CH ₂ Ph	Me	Me	2,5-диметилтиофен-3-ил	24	49%
28.19	Me	Me	Me	4-MeOC ₆ H ₄	29	47%

Несмотря на большую электрофильность глиокселей по сравнению с альдегидами, в эту реакцию не удалось ввести нециклические β-дикарбонильные соединения: ацетилацетон **17**, диэтилмалонат **18**, этиловый эфир ацетоуксусной кислоты **19**.

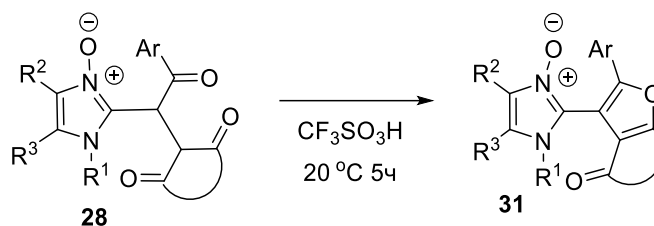
Известно, что соединения, содержащие 1,4-дикарбонильный фрагмент, относительно легко подвергаются циклизации Пааля-Кнорра в кислой среде с образованием фуранов. Проведение реакции с соединением **28.18** в концентрированной серной кислоте при комнатной температуре приводит к циклизации с образованием фурокумарина **30**, но этот процесс сопровождается сульфированием электронодонорного метоксибензильного кольца (схема 10).

Схема 10.



В то же время использование трифторметансульфоновой кислоты в качестве циклизующего агента позволяет получать фурукумарины и фуропираноны **31** с высокими выходами (схема 11).

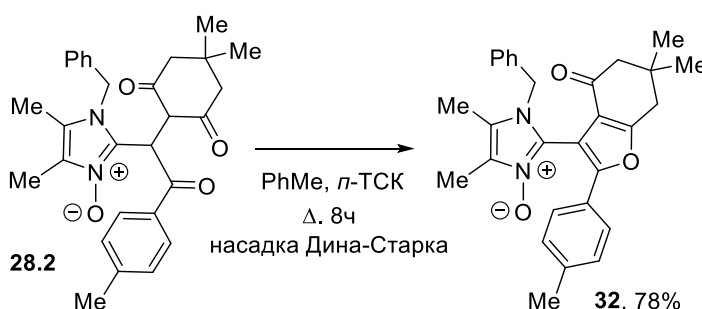
Схема 11.



Исходное соединение 28	Продукт 31 , выход	Исходное соединение 28	Продукт 31 , выход
28.17	31.1 , 87%	28.15	31.5 , 62%
28.18	31.2 , 89%	28.12	31.6 , 78%
28.13	31.3 , 78%	28.19	31.7 , 73%
28.16	31.4 , 81%		

Структуры всех полученных соединений были подтверждены комплексом физико-химических методов, включая РСА для соединения **31.1**. Эти условия оказались неподходящими для циклизации соединений, содержащих фрагмент димедона: проведение реакции в серной или трифторметансульфоновой кислоте приводило к осмолению реакционной массы. На примере соединения **28.2** мы показали, что циклизацию в фурановое производное **32** можно осуществить кипячением в толуоле с *p*-толуолсульфокислотой в качестве катализатора (схема 12).

Схема 12.



Соединения **28**, содержащие фрагмент барбитуровой кислоты или кислоты Мельдрума, не удалось подвергнуть циклизации вследствие осмоления реакционной массы в изученных условиях.

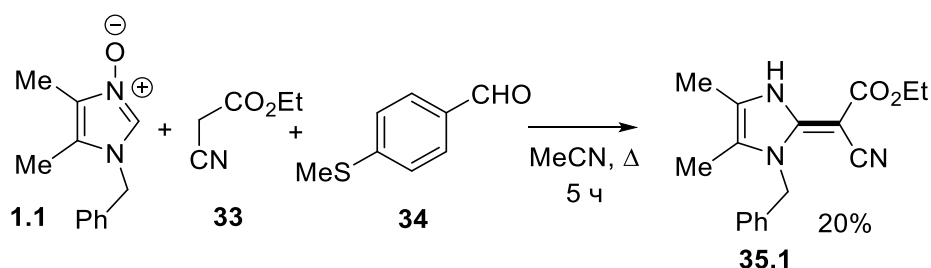
Взаимодействие *N*-оксидов имидазолов с альдегидами и СН-кислотами ряда ацетонитрила.

Поскольку исследуемая реакция оказалась применимой для циклических СН-кислот, но не применимой для ациклических: ацетилацетона, ацетоуксусного и малонового эфиров,

мы предположили, что в реакцию можно ввести ациклические СН-кислоты с более сильными электроноакцепторными группами. Так как цианогруппа является более сильным акцептором, чем ацетильная или сложноэфирная группы, нами было решено ввести в изучаемую реакцию такие соединения как малонитрил и этиловый эфир цианоуксусной кислоты.

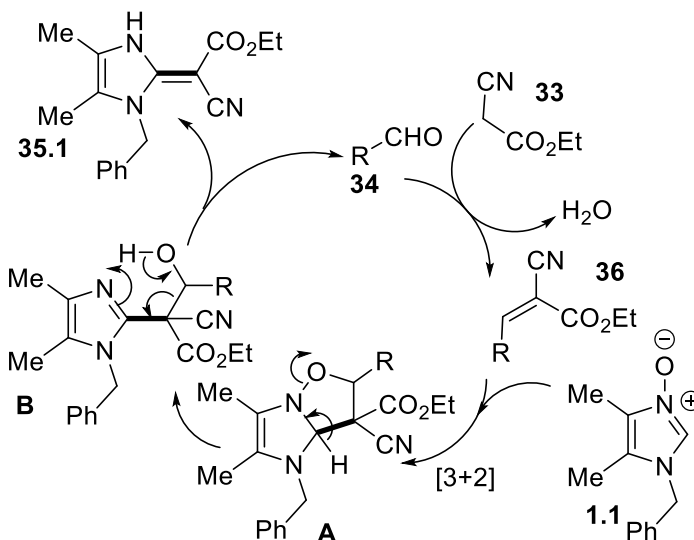
Однако, кипячение в ацетонитриле эквимольных количеств *N*-оксида 1-бензил-4,5-диметилимидазола **1.1**, этилцианоацетата **33** и 4-метилтиобензальдегида **34** неожиданно привело к образованию соединения **35.1** в качестве основного продукта, его структура однозначна установлена по данным РСА.

Схема 13.



Поскольку продукт не содержит альдегидного фрагмента, а в отсутствие альдегида взаимодействия между *N*-оксидом имидазола и этилцианоацетатом не происходит, мы предположили, что альдегид выполняет каталитическую функцию, и процесс протекает в соответствии с механизмом, показанным на схеме 14.

Схема 14.

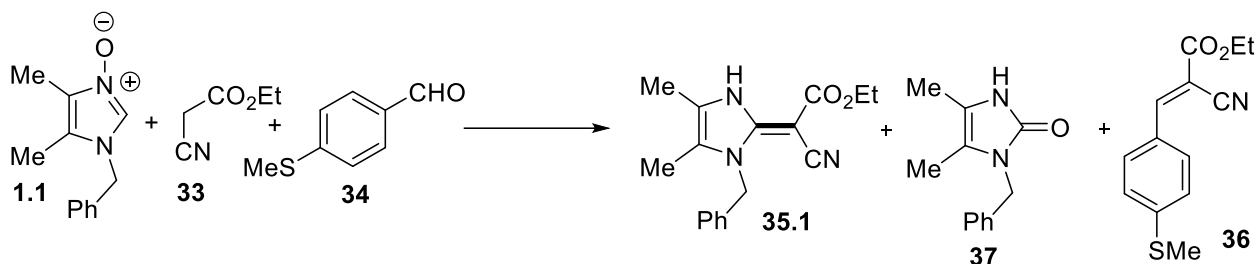


На первой стадии этилцианоацетат **33** и 4-метилтиобензальдегид **34** вступают в конденсацию Кневенагеля с образованием **36**, а затем происходит [3+2]-циклоприсоединение **36** к *N*-оксиду **1.1**. Первоначально образовавшийся нестабильный

изоксазолидиновый циклоаддукт **A** легко подвергается реароматизации и раскрытию кольца до промежуточного соединения **B**, которое в результате ретро-еновой реакции элиминирует альдегид с образованием конечного продукта **35.1**.

Для более подробного изучения данной реакции мы проанализировали ход процесса в различных растворителях (схема 14). При этом в каждом случае оценивали количественный состав реакционной массы с помощью ВЭЖХ с использованием внешних стандартов.

Схема 14.



Растворитель, условия	Выход 35.1 , %	Выход 37 , %
PhH, Δ, 5 ч	86	8
PhMe, Δ, 5 ч	88	12
Диоксан, Δ, 5 ч	42	2
CHCl ₃ , Δ, 5 ч	17	0*
MeCN, Δ, 5 ч	69	2
EtOH, Δ, 5 ч	2	0*
DMFA, 100 °C, 5 ч	96	4

* - в этом случае основным продуктом реакции является соединение **36**

Примечательно, что во всех случаях в качестве побочного продукта образуется имидазол-2-он **37**, по-видимому, в результате термической перегруппировки исходного *N*-оксида. Было показано, что при длительном нагревании в различных растворителях он инертен в отношении альдегида, этилцианоацетата и их смеси. Также, во всех случаях было обнаружено некоторое количество арилиденового производного **36**.

Следует отметить, что ход процесса существенно отличается в хлороформе и этаноле. В этих случаях почти все количество альдегида и этилцианоацетата превращается в арилиденовое производное **36**, но взаимодействия с *N*-оксидом **1.1** не происходит. Низкая реакционная способность *N*-оксида имидазола в этаноле может объясняться образованием водородной связи между растворителем и *N*-оксидным атомом кислорода. В хлороформе реакция, вероятно, подавляется следовыми количествами HCl, содержащегося в этом растворителе, который может протонировать атом кислорода *N*-оксидной группы.

Самый высокий выход (96%) продукта был получен в DMFA, при этом конверсия альдегида **34** составила всего 20%. Чтобы более четко показать каталитическую роль

альдегида, мы провели ряд экспериментов с уменьшенным его количеством. Результаты суммированы в *таблице 1*.

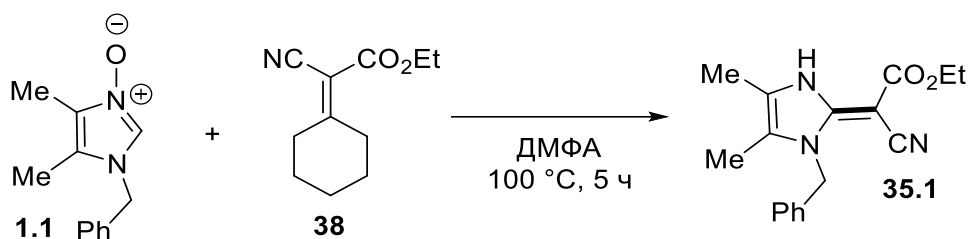
Таблица 1.

Условия реакции	Выход 35.1 , %
ДМФА, 100 °С, 4 ч, 20 мольн. %	36
ДМФА, 100 °С, 16 ч, 20 мольн. % альдегида	54
ДМФА, 100 °С, 4 ч, 5 мольн. % альдегида	2
ДМФА, 100 °С, 16 ч, 5 мольн. % альдегида	48
ДМФА, 100 °С, 5 ч, 100 мольн. % альдегида	96

Несмотря на то, что даже 5 мольн. % альдегида приводят к образованию продукта с выходом 48%, количество побочно образующегося имидазола-2-она **37** также значительно увеличивается. Кроме того, увеличение продолжительности процесса приводит к значительному осмолению реакционной массы. Также на процесс не повлияла замена 4-метилтиобензальдегида на бензальдегид.

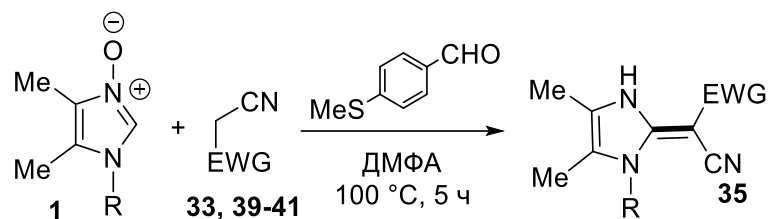
Дополнительным аргументом в пользу предложенного механизма является возможность введения в реакцию предварительно полученных продуктов конденсации этилцианоацетата не только с альдегидами, но и с кетонами. Так, например 2-циано-2-циклогексилиденэтилацетат (**38**) реагирует с *N*-оксидом 1-бензил-4,5-диметилимидазола (**1.1**) в ДМФА с образованием продукта **35.1** с выходом 61% (*схема 15*).

Схема 15.



В оптимизированных условиях (ДМФА, 100 °С, 5 ч, 100 мольн. % альдегида) был получен ряд производных с использованием различных *N*-оксидов 2-незамещенных имидазолов. Помимо этилцианоацетата, в качестве СН-кислот использовали малонитрил **39**, 2-тозилацетонитрил **40** и 2-((4-хлорфенил)сульфонил)-ацетонитрил **41** (*схема 16*).

Схема 16.



35.1 - R = Bn, EWG = CO₂Et (86%)

35.2 - R = CH₂CH₂Ph, EWG = CO₂Et (79%)

35.3 - R = CH₂(4-ClC₆H₄), EWG = CO₂Et (39%)

35.4 - R = CH₂CH₂(2-ClC₆H₄), EWG = CO₂Et (62%)

35.5 - R = CH₂CH₂(3,4-(MeO)₂C₆H₃), EWG = CO₂Et (58%)

35.6 - R = CH₂(2-furyl), EWG = CO₂Et (64%)

35.7 - R = CH₂CH(OH)CH₃, EWG = CO₂Et (30%)

35.8 - R = CH₂CH=CH₂, EWG = CO₂Et (64%)

35.9 - R = CH₂CH(OMe)₂, EWG = CO₂Et (56%)

35.10 - R = Bn, EWG = CN (36%)

35.11 - R = CH₂(2-ClC₆H₄), EWG = CN (45%)

35.12 - R = Me, EWG = SO₂(4-ClC₆H₄) (18%)

35.13 - R = Bn, EWG = Ts (28%)

35.14 - R = Bn, EWG = SO₂(4-ClC₆H₄) (51%)

Хотя конфигурация экзоциклической двойной связи в соединениях **35.1-35.9**, очевидно, такая же, как в **35.1** (для которого есть данные PCA), для производных **35.12-35.14** этот вопрос не был специально исследован. Однако, согласно данным ЯМР, все соединения **35** существуют в форме единственного диастереомера.

Исследование фунгицидной активности продуктов.

Разработанные методы функционализации N-оксидов имидазолов, основанные на трёхкомпонентной реакции с альдегидами и СН-кислотами, позволяют получать большие библиотеки разнообразных производных за счет независимого изменения природы каждого из трех реагентов. Такой комбинаторный подход очень удобен для поиска новых биологически активных веществ.

Нами была исследована фунгицидная активность ряда полученных соединений по отношению к различным видам фитопатогенных грибков: *Venturia inaequalis* (*V. i.*), *Rhizoctonia solani* (*R. s.*), *Fusarium oxysporum* (*F. o.*), *Fusarium moniliforme* (*F. m.*), *Bipolaris sorokiniana* (*B. s.*), *Sclerotinia sclerotiorum* (*S. s.*) в концентрации 30 мг/мл⁻¹, в качестве препарата сравнения использовался триадимефон (таблица 2).

Таблица 2.

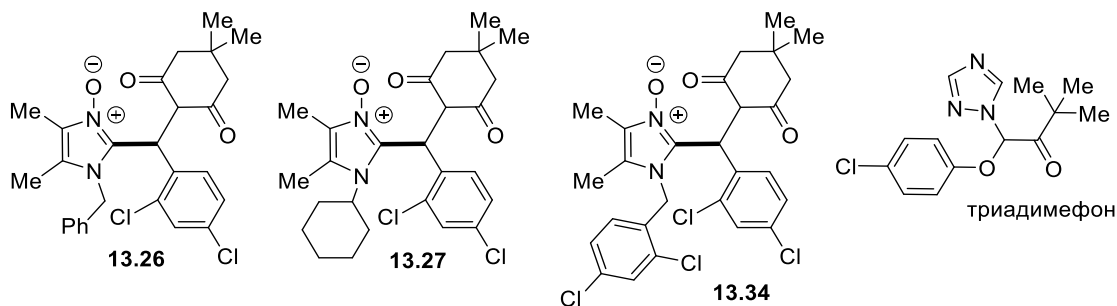
Соединение	Ингибирование роста мицелия, %					
	<i>V. i.</i>	<i>R. s.</i>	<i>F. o.</i>	<i>F. m.</i>	<i>B. s.</i>	<i>S. s.</i>
13.19	23	28	13	25	44	34
13.20	19	31	15	14	35	10
13.21	17	41	14	26	42	5
13.22	45	54	39	46	71	9
13.23	15	35	7	23	52	19
13.24	23	37	15	22	48	4
13.25	19	35	10	26	48	11
13.26	51	76	39	46	76	7

13.27	55	99	37	52	68	12
13.28	32	67	40	51	40	5
13.29	19	58	31	37	51	21
13.30	37	65	42	55	76	18
13.31	44	63	30	45	68	26
13.32	28	51	45	55	61	32
13.33	20	28	43	25	39	21
13.34	50	73	52	62	71	12
13.35	37	58	27	36	63	25
13.36	41	70	39	62	73	23
13.37	28	45	22	60	59	24
13.38	17	34	10	21	45	21
15	11	25	18	4	40	10
25.4	13	22	37	29	29	6
Триадимефон	41	43	77	87	44	61

Ряд соединений **13** проявляют заметную фунгицидную активность, причем в некоторых случаях она оказалась выше, чем у препарата сравнения. Особый интерес для дальнейших исследований представляют соединения **13.26**, **13.27**, **13.34**, содержащие фрагмент 2,4-дихлорбензальдегида.

Проведенное исследование является первой оценкой фунгицидной активности *N*-оксидов имидазолов и демонстрирует их высокий потенциал.

Соединения, проявившие наибольшую активность и препарат сравнения (триадимефон):



ВЫВОДЫ

1. Обнаружена и исследована новая трёхкомпонентная реакция *N*-оксидов 2-незамещенных имидазолов с СН-кислотами и альдегидами. Показано, что в реакцию вступает широкий ряд циклических 1,3-дикарбонильных соединений (димедон, кислота Мельдрума, барбитуровая кислота и др.) и альдегидов различной природы (ароматические, гетероароматические, алифатические, арилглиоксали и формальдегид).
2. На основе взаимодействия *N*-оксидов 2-незамещенных имидазолов с альдегидами и кислотой Мельдрума разработан двухстадийный метод синтеза *N*-оксидов 3-(имидазол-2-ил)пропионовых кислот.
3. Разработан двухстадийный метод синтеза 2-фурилзамещенных *N*-оксидов имидазолов на основе взаимодействия *N*-оксидов 2-незамещенных имидазолов с арилглиоксалиями и циклическими 1,3-дикарбонильными соединениями (димедоном, 5-гидрокси-6-метилпираноном, 4-гидроксикумарином).
4. Показано, что арилиденные производные ациклических 1,3-дикарбонильных соединений (ацетилацетона, этилового эфира ацетоуксусной кислоты, диэтилмалоната) не взаимодействуют с *N*-оксидами 2-незамещенных имидазолов при нагревании в различных растворителях, в отличие от их циклических аналогов (2,4-пентандиона, димедона, кислоты Мельдрума).
5. Показано, что взаимодействие *N*-оксидов 2-незамещенных имидазолов с этилцианоацетатом в присутствии ароматических альдегидов приводит к образованию этил 2-циано-2-(1,3-дигидро-2*H*-имидазол-2-илиден)ацетатов. Доказано, что ароматические альдегиды при этом выполняют функцию катализатора.
6. С использованием разработанных синтетических методов был впервые получен ряд новых производных *N*-оксидов имидазолов, проявляющих активность в отношении ряда штаммов фитопатогенных грибов.
7. Перспективы дальнейшей разработки темы диссертации заключаются в расширении изученных превращений на широкий ряд соединений, в том числе на *N*-оксиды других гетероциклов, а также в использовании этого подхода для синтеза фармацевтических субстанций и биологически активных соединений.

Основное содержание диссертации изложено в следующих работах:

1. Mityanov V. S., **Kutasevich A. V.**, Krayushkin M. M., Lichitsky B. V., Dudinov, A. A., Komogortsev A. N., Kuzmina L. G. Condensation of imidazole N-oxide with Meldrum's acid and aldehydes: a new method for C2-functionalization of 2-unsubstituted imidazole N-oxides // *Tetrahedron Lett.* – 2016. – Vol. 57. – № 48. – P. 5315–5316.
2. Mityanov V. S., **Kutasevich A. V.**, Krayushkin M. M., Lichitsky B. V., Dudinov A. A., Komogortsev A. N., Koldaeva T. Y., Perevalov V. P. Multicomponent assembling of imidazole N-oxides, aldehydes and CH-acids: A simple and efficient approach to newly functionalized imidazole derivatives // *Tetrahedron.* – 2017. – Vol. 73. – № 47. – P. 6669–6675.
3. **Kutasevich A. V.**, Perevalov V. P., Mityanov V. S., Lichitsky B. V., Komogortsev A. N., Krayushkin M. M., Koldaeva T. Y., Miroshnikov V. S. A new facile method for the synthesis of 3-imidazolylpropionic acid N-oxides // *Chem. Heterocycl. Compd.* 2019. – Vol. 55. – № 2. – P. 147–155.
4. Perevalov V. P., Mityanov V. S., Lichitsky B. V., Komogortsev A. N., Kuz'mina L. G., Koldaeva T. Y., Miroshnikov V. S., **Kutasevich A. V.** Synthesis of highly functional imidazole derivatives via assembly of 2-unsubstituted imidazole N-oxides with CH-acids and arylglyoxals // *Tetrahedron.* – 2020. – Vol. 76. – № 8. – 130947.
5. **Kutasevich A. V.**, Efimova A. S., Sizonenko M. N., Perevalov V. P., Kuz'mina L. G., Mityanov V. S. Unexpected Aldehyde-Catalyzed Reaction of Imidazole N-Oxides with Ethyl Cyanoacetate // *Synlett.* – 2020. – Vol. 31. – № 2. – P. 179–182.
6. **Kutasevich A.V.**, Perevalov V.P., Mityanov V.S. Recent Progress in Non-Catalytic C–H Functionalization of Heterocyclic N-Oxides // *European J. Org. Chem.* – 2021. – P. 357–373.
7. **Кутасевич А.В.**, Митянов В.С., Никитина В.Н., Личицкий Б.В., Дудинов А.А., Комогорцев А.Н., Краюшкин М.М. Конденсация 2-незамещенных N-оксидов имидазолов с димедоном и глиоксалями. Кластер конференций «ОРГХИМ-2016», Санкт-Петербург, Россия, 27 июня – 1 июля 2016. Тезисы докладов, с.370.
8. **Кутасевич А.В.**, Митянов В.С., Никитина В.Н., Личицкий Б.В., Дудинов А.А., Комогорцев А.Н., Краюшкин М.М. Конденсация 2-незамещенных N-оксидов имидазолов с альдегидами и метиленактивными соединениями. I Всероссийская молодёжная школа-конференция «Успехи синтеза и комплексообразования» Москва, Россия, 25-28 апреля 2016. Тезисы докладов, с. 48.
9. **Кутасевич А.В.**, Митянов В.С. Конденсация N-оксидов имидазолов с альдегидами и СН-кислотами: новый метод C2-функционализации 2-незамещенных N-оксидов имидазолов. Научная конференция WSOC 2017 «Марковниковские чтения.

Органическая химия: от Марковникова до наших дней» Москва, Россия, 13-18 января 2017. Тезисы докладов, с. 150.

10. **Кутасевич А.В.**, Митянов В.С. Конденсация 2-незамещенных N-оксидов имидазолов с альдегидами и СН-кислотами. Третий междисциплинарный симпозиум по медицинской, органической и биологической химии и фармацевтике, Севастополь, Россия, 28-31 мая 2017. Тезисы докладов, с. 36.
11. **Кутасевич А.В.**, Митянов В.С. Взаимодействие 2-незамещенных N-оксидов имидазолов с СН-кислотами и альдегидами. Научная конференция WSOC 2019 «Марковниковские чтения. Органическая химия: от Марковникова до наших дней», Москва, Россия, 18-21 января 2019. Тезисы докладов, с. 59.
12. **Кутасевич А.В.**, Митянов В.С., Беда Н.М. Взаимодействие N-оксидов 2-незамещенных имидазолов с карбонильными соединениями и СН-кислотами. Научная конференция WSOC 2020 «Марковниковские чтения. Органическая химия: от Марковникова до наших дней». Москва, 17-20 января 2020. Тезисы докладов, с. 64.
13. **Кутасевич А.В.**, Митянов В.С. Синтез полифункциональных производных имидазола с использованием конденсации N-оксидов имидазолов с арилглиоксалями и СН-кислотами. Шестая междисциплинарной конференция «Молекулярные и биологические аспекты химии фармацевтики и фармакологии». Нижний Новгород, Россия, 27-30 сентября 2020. Тезисы докладов, с.191.