Латвийский институт органического синтеза

Химия гетероциклических соединений **2019**, *55*(8), 783–787

Химия гетероциклических соединений

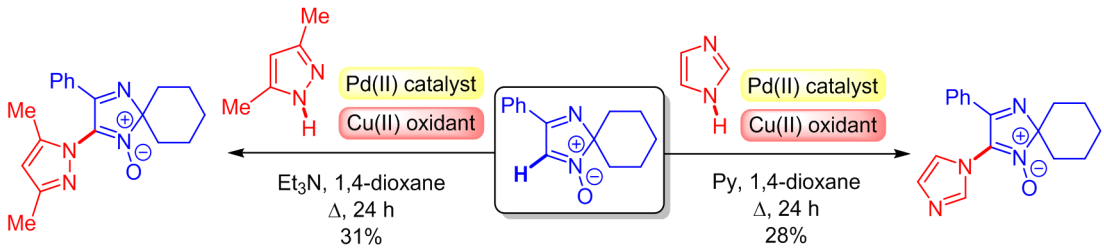
Первый пример катализируемого палладием(II) окислительного C–N-кросс-сочетания 1-оксида 2*H*-имидазола с азолами

Алексей А. Акулов[1], Михаил В. Вараксин[1,2], Валерий Н. Чарушин[1,2], Олег Н. Чупахин[1,2]*

[1] *Уральский федеральный университет им. первого Президента России Б. Н. Ельцина, ул. Мира, 19, Екатеринбург 620002, Россия; e-mail: m.v.varaksin@urfu.ru*

[2] *Институт органического синтеза им. И. Я. Постовского УрО РАН, ул. С. Ковалевской, 22 / Академическая, 20, Екатеринбург 620990, Россия e-mail: chupakhin@ios.uran.ru*

Поступило 7.04.2019
Принято 5.06.2019



Впервые была проведена прямая нуклеофильная C–H-функционализация циклического альдонитрона, производного 1-оксида 2*H*-имидазола, фрагментами 1*H*-имидазола и 3,5-диметилпиразола при использовании катализируемых палладием(II) реакций окислительного C–N-кросс-сочетания. Полученные новые бигетероциклические *N*-оксиды могут представлять интерес в качестве перспективных биоактивных молекул и функциональных органических материалов.

Ключевые слова: имидазолы, нитроны, *N*-оксиды, палладий, пиразолы, кросс-дегидрогенативные сочетания, C–H-функционализация.

Циклические нитроны образуют особый класс неароматических молекул, содержащих в своей структуре фрагмент >C=N$^+$–O$^-$. Данные соединения получили распространение как эффективные спиновые ловушки для улавливания и идентификации свободных радикалов,[1] а также как перспективные структуры, обладающие терапевтическим эффектом.[2,3] В связи с этим в настоящее время особую актуальность приобретает задача разработки атом-экономных[4] синтетических подходов к получению перспективных соединений, образованных функциональными фрагментами циклических нитронов. В свою очередь, разрабатываемые подходы по возможности должны соответствовать принципам зеленой химии,[5] позволяя при этом добиваться усовершенствования желаемых физико-химических и фармакологических свойств конечных продуктов по сравнению с известными аналогами. Для решения этой задачи особые надежды возлагаются на разработку новых высокоэффективных методов прямой функционализации[6] связи C(sp^2)–H в альдонитронах, позволяющих модифицировать молекулу на более поздних этапах ретросинтетических схем.

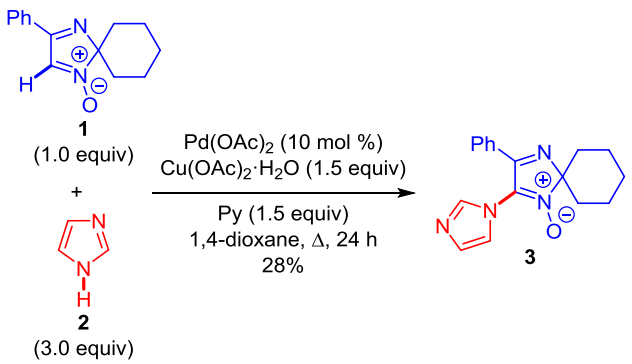
В наших предыдущих работах в ряду модельных соединений, производных 1-оксида 2*H*-имидазола, была показана возможность осуществления такой функционализации альдонитронов с получением продуктов C–C-сочетаний, в структуре которых сохраняется *N*-оксидная функция. В частности, нами были проведены катализируемые Pd(II) кросс-дегидрогенативные сочетания 1-оксидов 2*H*-имидазола с π-избыточными гетероциклами[7,8] (индолами, пирролами и тиофенами), некатализируемые металлами реакции электрофильного замещения с π-дефицитными азинами и их *N*-оксидами,[9,10] а также реакции нуклеофильного замещения водорода (S_N^H) с карборанами.[11] Важно подчеркнуть, что данные подходы приводят к получению целевых бигетероциклических соединений путем образования новых связей C–C. В то же время возможности синтетической стратегии функционализации связи C(sp^2)–H как в циклических, так и в ациклических

© 2019 Латвийский институт органического синтеза

нитронах, позволяющей проводить конструирование новых связей углерод–гетероатом, представлены в литературе лишь единичными примерами.[12–15]

Необходимо отметить, что одним из удобных приемов функционализации эндоциклической азометиновой связи путем замены водорода на определенный функциональный фрагмент является применение хорошо зарекомендовавших себя ранее подходов, описанных для родственных гетероароматических соединений. Так, например, для циклических нитронов структурными аналогами являются *N*-оксиды азинов и – в меньшей степени – простые азины.[16,17] Тем не менее образование ранее неизвестного продукта C–N-сочетания **3** в реакции 1-оксида 2*H*-имидазола **1** с 1*H*-имидазолом (**2**) (схема 1) оказалось по меньшей мере неожиданным результатом. Так, в ходе работы по исследованию сферы применимости катализируемого Pd окислительного C–C-сочетания альдонитронов с пятичленными гетероциклами в части расширения круга субстратов[8] было обнаружено, что при замене пиррола или тиофена на имидазол и сохранении остальных условий реакции взаимодействие протекает уже не по положению C-2 гетероароматического субстрата, а исключительно по центру N-1.

Схема 1. Катализируемое Pd(II) кросс-дегидрогенативное C–N-сочетание альдонитрона **1** с 1*H*-имидазолом **2**



Структура полученного продукта C–N-сочетания была подтверждена при использовании физических методов анализа, в частности ИК спектроскопии и спектроскопии ЯМР ^{1}H и ^{13}C, включая двумерные корреляционные спектры ^{1}H–^{13}C HSQC и ^{1}H–^{13}C HMBC, масс-спектрометрии, элементного анализа и РСА (рис. 1).

Важно отметить, что даже для гораздо более широко изученных гетероароматических соединений (не говоря уже о неароматических циклических нитронах) на сегодняшний день известны лишь единичные примеры подобных катализируемых Pd кросс-дегидрогенативных C–N-сочетаний с NH-содержащими азолами.[18] Тем не менее в литературных источниках также описаны весьма любопытные исследования, посвященные аналогичным катализируемым Cu(II) реакциям азиновых производных,[19,20] а также превращениям, протекающим в отсутствие катализа переходными металлами.[21,22]

Нами были предприняты попытки оптимизации условий описанного взаимодействия, а также прове-

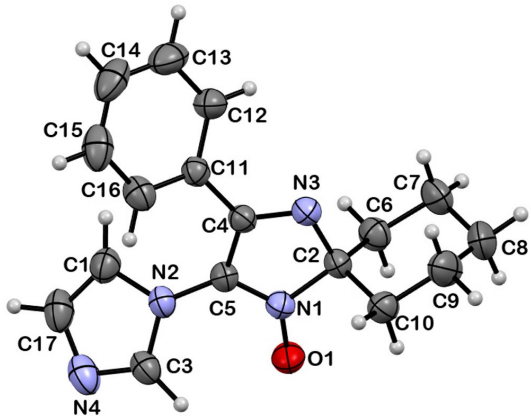
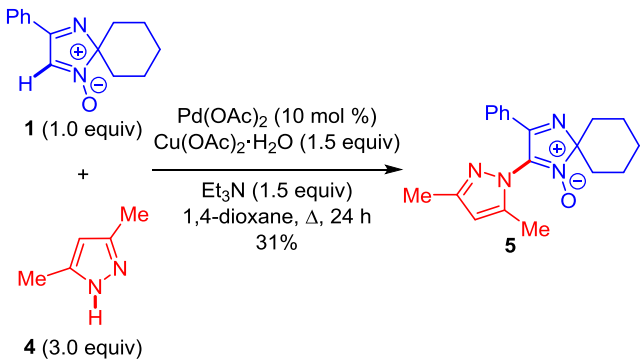


Рисунок 1. Молекулярная структура соединения **3** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью. Некоторые длины связей (Å) и валентные углы (град.): C(2)–N(1) 1.481, N(1)–O(1) 1.261, N(1)–C(5) 1.296, C(5)–C(4) 1.439, C(4)–N(3) 1.273, N(3)–C(2) 1.421, C(5)–N(2) 1.368, N(2)–C(1) 1.367, C(1)–C(17) 1.319, C(17)–N(4) 1.355, N(4)–C(3) 1.281, C(3)–N(2) 1.349, N(1)–C(5)–N(2) 121.82, C(4)–C(5)–N(2) 130.94, C(3)–N(2)–C(5) 126.81, C(1)–N(2)–C(5) 127.14, N(1)–C(5)–C(4) 107.20, C(1)–N(2)–C(3) 105.99, C(5)–N(1)–O(1) 128.60.

дения подобных C–N-сочетаний и с другими азолами. К нашему разочарованию, варьирование качественных и количественных параметров реакции модельного альдонитрона с 1*H*-имидазолом не привело к желаемому увеличению выхода продукта сочетания – напротив, во всех случаях наблюдалось либо полное отсутствие целевого соединения, либо его присутствие в следовых количествах. Условия экспериментов по оптимизации выбирались на основании анализа опубликованных ранее сообщений об успешном осуществлении катализируемых переходными металлами C–N-кросс-сочетаний.[23,24]

Что же касается проведения реакций с другими азолами, то здесь наиболее удовлетворительного результата удалось добиться при использовании в роли субстрата 3,5-диметилпиразола (**4**) (схема 2). В данном случае существенным фактором, повлиявшим на итог реакции, оказалась замена вспомогательного реагента пиридина на Et_3N (для сравнения: в случае использования пиридина продукт **5** был выделен лишь в

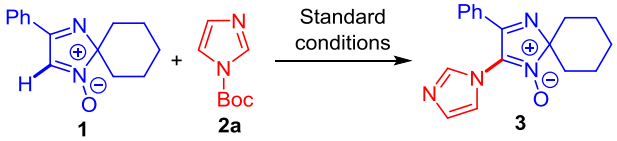
Схема 2. Катализируемое Pd(II) кросс-дегидрогенативное C–N-сочетание альдонитрона **1** с 3,5-диметилпиразолом (**4**)



следовых количествах, а при задействовании Et_3N итоговый выход превысил 30%).

Для исследования особенностей данных превращений нами был проведен контрольный эксперимент: вместо 1*H*-имидазола в реакцию был введен его *N*-Boc-защищенный аналог **2a** (схема 3). Было обнаружено, что реакция прошла успешно, а выделенный и охарактеризованный продукт оказался структурно идентичен продукту **3**.

Схема 3. Контрольный эксперимент: катализируемое Pd(II) кросс-дегидрогенативное C–N-сочетание альдонитрона **1** с 1-Boc-1*H*-имидазолом (**2a**)



Это обстоятельство позволило предположить, что изначально активная форма катализатора ($Pd(OAc)_2$), сопряженного со стабилизирующими лигандами, роль которых выполняют молекулы пиридина (или Et_3N в случае реакции с 3,5-диметилпиразолом (**4**)), способна координироваться с азотом пиридинового типа в молекуле диазола[18,25,26] (схема 4), после чего может происходить перераспределение электронной плотности в π-системе азола и отщепление лабильного заместителя у атома N-1.[27] Здесь стоит отметить, что при наличии более стабильного заместителя у этого атома азота, например метильной группы, подобное взаимодействие не происходит. Последующие стадии предполагаемого механизма реакции аналогичны представленным для катализируемого Pd C–C-сочетания с пирролами и тиофенами:[8] полученный интермедиат **A** координируется с кислородным центром нитрона **1**, генерируя интермедиат **B**, после чего в процессе согласованного металлирования–депротонирования происходит образование промежуточного соединения **C**. В результате его дальнейшего восстановительного элиминирования формируется целевой продукт **3**, а также высвобождается молекула Pd(0), которая впоследствии может быть окислена $Cu(OAc)_2$ до Pd(II), что, в свою очередь, позволяет циклу замкнуться.

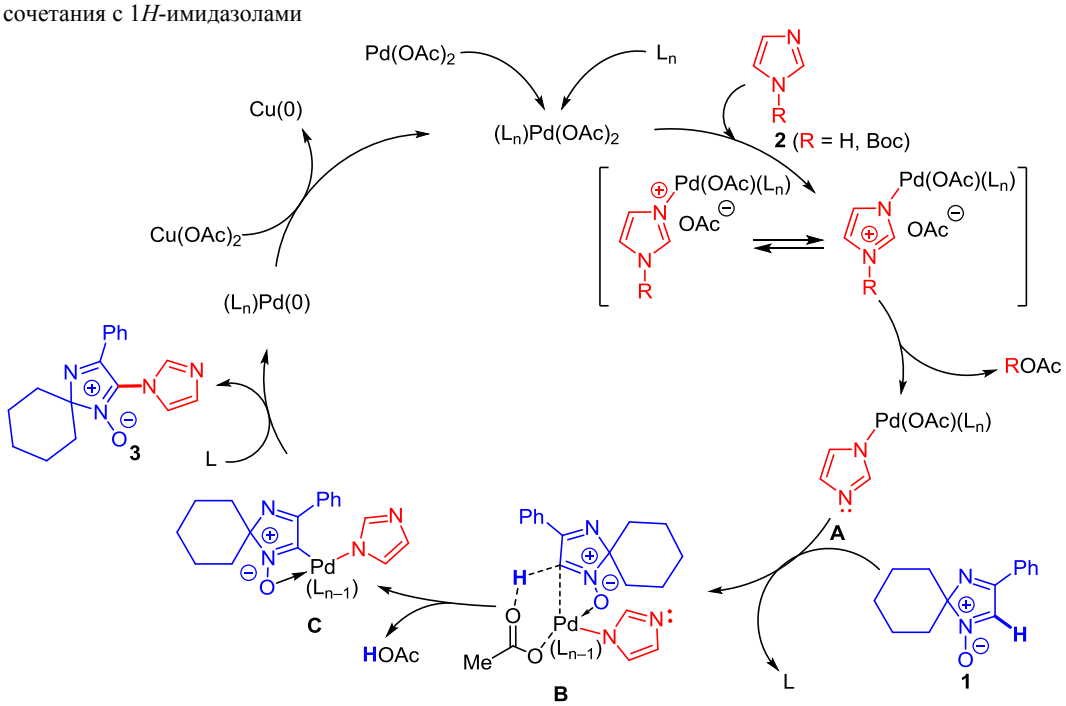
Таким образом, нами был впервые реализован атом-экономный подход к C(sp^2)–H-функционализации циклических альдонитронов азольными фрагментами с образованием новой связи C–N и сохранением *N*-оксидной функции нитрона. Полученные производные могут представлять интерес в качестве биоактивных молекул и функциональных органических материалов.

На основе полученных результатов будут проведены дополнительные исследования по усовершенствованию описанного метода с целью повышения выходов продуктов реакции сочетания, а также расширению структурного ряда синтезированных соединений. Существенную роль в достижении этой цели может сыграть выявление и использование специфического лиганда для стабилизации палладийорганических интермедиатов, совместимого с NH-содержащими гетероароматическими субстратами разнообразной структуры.

Экспериментальная часть

ИК спектры зарегистрированы на фурье-трансформационном инфракрасном спектрометре PerkinElmer Spectrum One B, снабженном приставкой диффузного отражения (DRA). Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C, включая двумерные корреляционные спектры ^1H –^{13}C HSQC и

Схема 4. Предполагаемый каталитический цикл реакции кросс-дегидрогенативного сочетания на примере сочетания с 1*H*-имидазолами



^{1}H –^{13}C HMBC, зарегистрированы на спектрометрах Bruker Avance II 400 и Bruker Avance NEO 600 с использованием ТМС в качестве внутреннего стандарта и ДМСО-d_6 в качестве дейтерированного растворителя. Масс-спектры зарегистрированы на масс-спектрометре Shimadzu GCMS-QP2010 Ultra с ионизацией ЭУ (70 эВ). Элементный анализ выполнен на анализаторе PerkinElmer PE 2400 Series II CHNS/O. Контроль за ходом реакций осуществлен методом ТСХ на пластинах с силикагелем Merck 60F 254 толщиной 0.25 мм. Колоночная хроматография проведена на силикагеле (0.035–0.070 мм).

1-Оксид 3-фенил-1,4-диазаспиро[4.5]дека-1,3-диена (**1**) синтезирован согласно литературной методике.[28] Остальные использованные реагенты были приобретены у коммерческих поставщиков.

1-Оксид 2-(1*H*-имидазол-1-ил)-3-фенил-1,4-диазаспиро[4.5]дека-1,3-диена (3). Смесь 228 мг (1 ммоль) 1-оксида 3-фенил-1,4-диазаспиро[4.5]дека-1,3-диена (**1**), 204 мг (3 ммоль) 1*H*-имидазола (**2**), 22.5 мг (0.1 ммоль) $Pd(OAc)_2$, 300 мг (1.5 ммоль) $Cu(OAc)_2 \cdot H_2O$ и 0.121 мл (1.5 ммоль) пиридина растворяют в 5 мл 1,4-диоксана и кипятят на глицериновой бане в колбе с обратным холодильником в течение 24 ч. Затем реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и подвергают флеш-хроматографированию на оксиде алюминия при пониженном давлении, элюент EtOAc. Полученный элюат упаривают досуха при пониженном давлении, после чего сухой остаток разделяют методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюент гексан–EtOAc, 1:1. Выделяют вторую фракцию, контроль – методом ТСХ относительно стандарта – исходного нитрона **1**. Выход 83 мг (28%), белый порошок, т. пл. 175–180 °C, R_f 0.2 (EtOAc–гексан, 3:2). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 2937, 1597, 1546, 1444, 1415, 1322, 1271, 1208, 1057, 1014, 962, 830, 774, 722, 700, 689, 650. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, ДМСО-d_6), δ, м. д. (*J*, Гц): 1.63 (2H, д, *J* = 12.3, CH_2 циклогексан); 1.80–1.89 (6H, м, CH_2 циклогексан); 2.00–2.09 (2H, м, CH_2 циклогексан); 7.17 (1H, с, H-4(5) 1*H*-имидазол); 7.38 (1H, с, H-5(4) 1*H*-имидазол); 7.43–7.50 (4H, м, H-2,3,5,6 Ph); 7.54–7.59 (1H, м, H-4 Ph); 7.95 (1H, с, H-2 1*H*-имидазол). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, ДМСО-d_6), δ, м. д.: 23.0 (CH_2 циклогексан); 24.8 (CH_2 циклогексан); 34.7 (CH_2 циклогексан); 100.6 (C спиро); 120.0 (CH 1*H*-имидазол); 127.8 (CH Ph); 129.2 (CH Ph); 129.7 (CH 1*H*-имидазол); 131.1 (C-5 2*H*-имидазол); 131.5 (C Ph); 131.9 (CH Ph); 137.9 (CH 1*H*-имидазол); 161.8 (C-4 2*H*-имидазол). Масс-спектр, *m*/*z* ($I_{отн}$, %): 294 $[M]^+$ (100). Найдено, %: C 69.45; H 6.28; N 18.88. $C_{17}H_{18}N_4O$. Вычислено, %: C 69.37; H 6.16; N 19.03.

1-Оксид 2-(3,5-диметил-1*H*-пиразол-1-ил)-3-фенил-1,4-диазаспиро[4.5]дека-1,3-диена (5) получают по методике синтеза соединения **3** за исключением того, что вместо пиридина для проведения реакции было использовано 0.208 мл (1.5 ммоль) Et_3N. Колоночную хроматографию проводят на силикагеле, элюент гексан–EtOAc, 9:1, выделяют третью фракцию. Выход 100 мг (31%), светлый порошок, т. пл. 130–135 °C, R_f 0.6 (EtOAc–гексан, 3:2). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 2946, 2857, 1564, 1542, 1472, 1446, 1429, 988, 961, 814, 801, 776, 700, 688, 661, 636. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, ДМСО-d_6), δ, м. д. (*J*, Гц): 1.55 (2H, д, *J* = 12.2, CH_2 циклогексан); 1.84–1.90 (6H, м, CH_2 циклогексан); 2.02–2.06 (2H, м, CH_2 циклогексан); 2.10 (3H, с, CH_3 пиразол); 2.15 (3H, с, CH_3 пиразол); 6.18 (1H, с, H-4 пиразол); 7.43–7.45 (4H, м, H-2,3,5,6 Ph); 7.51–7.55 (1H, м, H-4 Ph). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО-d_6), δ, м. д.: 10.4 (CH_3 пиразол); 13.8 (CH_3 пиразол); 23.0 (CH_2 циклогексан); 24.7 (CH_2 циклогексан); 35.2 (CH_2 циклогексан); 100.5 (C спиро); 107.6 (CH пиразол); 127.7 (CH Ph); 129.2 (CH Ph); 130.9 (C Ph); 132.1 (CH Ph); 133.3 (C-5 2*H*-имидазол); 143.8 (C-3(5) пиразол); 151.8 (C-5(3) пиразол); 162.3 (C-4 2*H*-имидазол). Масс спектр, *m*/*z* ($I_{отн}$, %): 322 $[M]^+$ (100). Найдено, %: C 70.34; H 6.95; N 17.02. $C_{19}H_{22}N_4O$. Вычислено, %: C 70.78; H 6.88; N 17.38.

Рентгеноструктурный анализ соединения 3 проведен на дифрактометре Xcalibur S (λMo, графитовый монохроматор, 295(2) K, ω-сканирование, шаг сканирования 1 град.). Кристалл для РСА был выращен посредством холодной кристаллизации из смеси гептан–Et_2O, 1:1. Результаты РСА депонированы в Кембриджском банке структурных данных (депонент CCDC 1908421).

Файл сопроводительной информации, содержащий спектры ЯМР ^{1}H и ^{13}C соединений **3**, **5**, а также спектры ^{1}H –^{13}C HSQC и ^{1}H –^{13}C HMBC и данные РСА соединения **3**, доступен на сайте журнала http://hgs.osi.lv.

Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант 18-73-00088).

Список литературы

1. Thomas, C. E.; Ohlweiler, D. F.; Carr, A. A.; Nieduzak, T. R.; Hay, D. A.; Adams, G.; Vaz, R.; Bernotas, R. C. *J. Biol. Chem.* **1996**, *271*, 3097.
2. Rosselin, M.; Poeggeler, B.; Durand, G. *Curr. Top. Med. Chem.* **2017**, *17*, 2006.
3. Oliveira, C.; Benfeito, S.; Fernandes, C.; Cagide, F.; Silva, T.; Borges, F. *Med. Res. Rev.* **2018**, *38*, 1159.
4. Dicks, A. P.; Hent, A. In *Green Chemistry Metrics: A Guide to Determining and Evaluating Process Greenness (SpringerBriefs in Molecular Science)*; Springer: Cham, 2015, 1st ed., ch. 2, p. 17.
5. Lancaster, M. *Green Chemistry. An Introductory Text*; RSC Publishing: Cambridge, 2010, 2nd ed.
6. *C–H Bond Activation and Catalytic Functionalization I and II*; Dixneuf, P. H.; Doucet, H., Eds.; Springer: Berlin, 2016.
7. Varaksin, M. V.; Utepova, I. A.; Chupakhin, O. N.; Charushin, V. N. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 9087.
8. Akulov, A. A.; Varaksin, M. V.; Charushin, V. N.; Chupakhin, O. N. *ACS Omega* **2019**, *4*, 825.
9. Varaksin, M. V.; Utepova, I. A.; Chupakhin, O. N. *Chem. Heterocycl. Compd*. **2012**, *48*, 1213. [*Химия гетероцикл. соединений* **2012**, 1301.]
10. Varaksin, M. V.; Utepova, I. A.; Chupakhin, O. N.; Charushin, V. N. *Tetrahedron* **2015**, *71*, 7077.
11. Smyshliaeva, L. A.; Varaksin, M. V.; Slepukhin, P. A.; Chupakhin, O. N.; Charushin, V. N. *Beilstein J. Org. Chem.* **2018**, *14*, 2618.

12. Li, M.; Liang, F. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 3823.
13. Janzen, E. G.; Zhang, Y.-K. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5441.
14. Voinov, M. A.; Grigor'ev, I. A. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2445.
15. Lobo, A. M.; Prabhakar, S.; Rzepa, H. S.; Skapski, A. C.; Tavers, M. R.; Widdowson, D. A. *Tetrahedron* **1983**, *39*, 3833.
16. Demory, E.; Farran, D.; Baptiste, B.; Chavant, P. Y.; Blandin, V. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 7901.
17. Zhao, H.; Wang, R.; Chen, P.; Gregg, B. T.; Min Hsia, M.; Zhang, W. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1872.
18. Guo, X.; Hu, J.; Zhang, M.; Wang, L. *Asian J. Org. Chem.* **2019**, *8*, 417.
19. Li, G.; Jia, C.; Sun, K. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5198.
20. Sun, K.; Wang, X.; Liu, L.; Sun, J.; Liu, X.; Li, Z.; Zhang, Z.; Zhang, G. *ACS Catal.* **2015**, *5*, 7194.
21. Xie, L.-Y.; Qu, J.; Peng, S.; Liu, K.-J.; Wang, Z.; Ding, M.-H.; Wang, Y.; Cao, Z.; He, W.-M. *Green Chem.* **2018**, *20*, 760.
22. Wei, W.; Wang, L.; Bao, P.; Shao, Y.; Yue, H.; Yang, D.; Yang, X.; Zhao, X.; Wang, H. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 7125.
23. Bariwal, J.; Van der Eycken, E. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 9283.
24. Henry, M. C.; Mostafa, M. A. B.; Sutherland, A. *Synthesis* **2017**, 4586.
25. Barra, C. V.; Rocha, F. V.; Netto, A. V. G.; Shimura, B.; Frem, R. C. G.; Mauro, A. E.; Carlos, I. Z.; Ananias, S. R.; Quilles, M. B. *J. Therm. Anal. Calorim.* **2011**, *106*, 483.
26. Chen, S.-S. *CrystEngComm* **2016**, *18*, 6543.
27. Xu, L.; Li, T.; Wang, L.; Cui, X. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 560.
28. Kirilyuk, I. A.; Grigor'ev, I. A.; Volodarskii, L. B. *Bull. Acad. Sci. USSR*, *Div. Chem. Sci.* **1991**, *40*, 1871. [*Изв. АН СССР*, *Сер. хим.* **1991**, 2113.]