

Реакция *N*-бензилазотетин-ирида с арилизоцианатами: синтез (*Z*)-*N*-арил-3-бензилтиазолидин-5-иминов

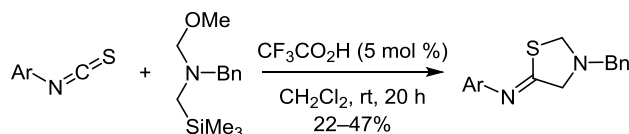
Евгений М. Був^{1*}, Анна П. Осинцева¹, Владимир С. Мошкин¹, Вячеслав Я. Сосновских¹

¹ Институт естественных наук и математики

Уральского федерального университета им. первого Президента России Б. Н. Ельцина,
пр. Ленина 51, Екатеринбург 620000, Россия; e-mail: evgenybuvev@yandex.ru

Поступило 20.02.2020

Принято 23.03.2020



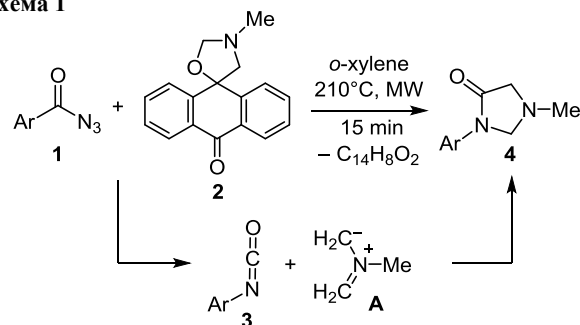
Исследована реакция арилизоцианатов с нестабилизированными азотетин-иридами, генерируемыми *in situ* различными методами. Было установлено, что использование *N*-(метоксиметил)-*N*-(триметилсилилметил)бензиламина при катализе трифторуксусной кислотой приводит к образованию (*Z*)-*N*-арил-3-бензилтиазолидин-5-иминов с выходами 22–47%.

Ключевые слова: азотетин-ириды, изотиоцианаты, тиазолидины, [3+2]-циклоприсоединение.

Нестабильные азотетин-ириды широко применяются в органической химии в синтезе различных азогетероциклов путем [3+2]-циклоприсоединения к активированному алкену.¹ В последнее время реакции циклоприсоединения азотетин-иридов к гетеродиполярфилам C = X (где X = N, O, S), приводящие к образованию имидазолинов, оксазолинов и тиазолинов, все чаще привлекают внимание научного сообщества.² Как следствие, вопрос о хемоселективности реакции при наличии в структуре исходного диполярфила двух различных двойных связей вызывает большой интерес. Например, было обнаружено, что 1,3-диполярное циклоприсоединение легче протекает по активированной двойной связи C=C, чем по группе C=O.³

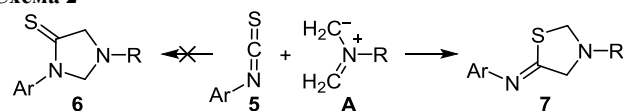
Недавно нами было исследовано взаимодействие прекурсора азотетин-иридов **A**, спиро[антрацен-9,5'-оксазолидина] **2**, с ароилазидами **1**, которые при нагревании в микроволновом реакторе вступали в перегруппировку Курциуса и образовывали *in situ* арилизоцианаты **3**, взаимодействующие с присутствующим в среде азотетин-иридом **A** (схема 1).⁴ В результате были выделены имидазолидин-4-оны **4** как продукты присоединения ирида по связи C=N, аддукты по связи C=O зафиксированы не были. Аналогичным образом взаимодействовал и сам фенилизоцианат.

Схема 1



В развитие этой работы представляло интерес выяснить, изменится ли хемоселективность реакции при замене в молекуле изотиоцианата **3** атома кислорода на атом серы. Принимая во внимание тот факт, что реакция циклоприсоединения азотетин-иридов к тионам протекает легче, чем к кетонам,^{2a} при переходе к изотиоцианатам **5** можно было ожидать как получения имидазолинов **6** (аддуктов по связи C=N), так и тиазолинов **7** (аддуктов по связи C=S) (схема 2).

Схема 2



Ранее реакции изотиоцианатов **5** с нестабилизированными азометин-идами изучены не были.

В то же время в литературе описаны близкие реакции арилизоотиоцианатов со стабилизированными азометин-идами, генерируемыми из нингидрина и пролина, ^{6a} а также замещенных азиридинов с электрооакцепторными группами. ^{6b-d} Последние реакции ^{6b-d} зависят от строения исходных субстратов и приводят к формированию как аддуктов азометин-илидов по связи C=N или C=S, так и имидазолидин-2-тионов в результате первоначальной нуклеофильной атаки атома азота и дальнейшей рециклизации.

В качестве модельного субстрата нами был выбран фенилизотиоцианат (**5a**). Первоначально мы использовали ранее разработанные условия реакции для фенилизотиоцианата, а именно нагревание избытка субстрата со спиро[антрацен-9,5'-оксазолидином] **2** в микроволновом реакторе при 210 °C (табл. 1, опыт 1). Однако в этих условиях реакция привела к сложной смеси продуктов. Кипячение фенилизотиоцианата (**5a**) с саркозином и формальдегидом в бензоле в колбе с насадкой Дина–Старка также не увенчалось успехом, так как основным продуктом оказалась 1,1-диметил-3-фенилтиомочевина (табл. 1, опыт 2). Использование в качестве прекурсора нестабилизированного азометин-ида *N*-(метоксиметил)-*N*-(триметилсилилметил)бензил-

Таблица 1. Оптимизация условий реакции синтеза продукта **7** (Ar = Ph)

Опыт	Условия	Выход, %
1	5a (1.5 экв.), 2 (1 экв.), <i>o</i> -ксилол, MW, 210 °C, 15 мин	–*
2	5a (1 экв.), саркозин (1.2 экв.), CH ₂ O (1.8 экв.), PhH, кипячение, 3 ч	–*
3	5a (1 экв.), 8 (1.25 экв.), CF ₃ CO ₂ H (0.05 экв.), CH ₂ Cl ₂ , 0–25 °C, 20 ч	47**

* R = Me, сложная смесь продуктов.

** R = Bn.

Схема 3

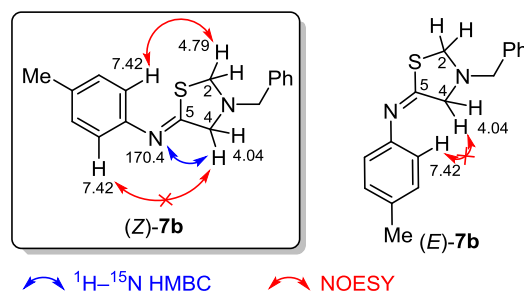
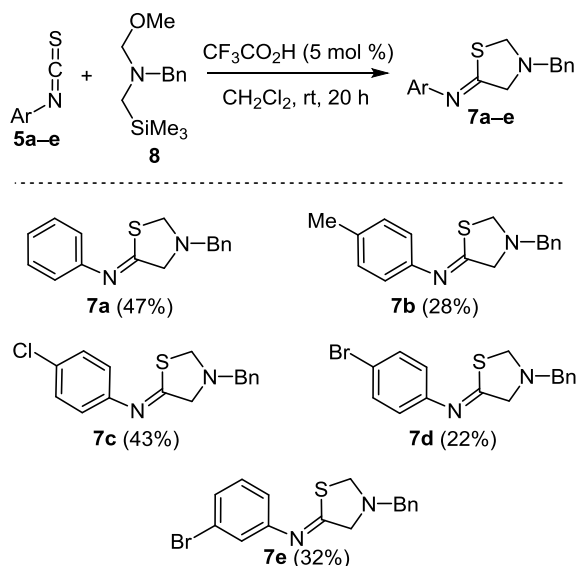


Рисунок 1. Основные корреляции в 2D спектрах ЯМР аддукта **7b**.

амина (**8**) при катализе трифторуксусной кислотой позволило получить циклоаддукт 3-бензилтиазолидин-5-имин **7a**, выделенный с помощью колоночной хроматографии с выходом 47% (схема 3, табл. 1, опыт 3).

Метил- и галогензамещенные по бензольному циклу арилизоотиоцианаты **5b–e** также вступают в эту реакцию, образуя *N*-арил-3-бензилтиазолидин-5-имины **7b–e** с выходами 22–43% (схема 3). Реакции с 3,4-диметоксифенил- и 3-нитрофенилизотиоцианатами привели к образованию сложных смесей продуктов, что указывает на нежелательность присутствия ярко выраженных донорных или акцепторных заместителей в исходном субстрате.

Строение полученных аддуктов **7a–e** было установлено с помощью ИК анализа и спектроскопии ¹H–¹⁵N HMBC. Так, в ИК спектре 3-бензилтиазолидин-5-имина **7a** присутствует полоса валентных колебаний иминогруппы в области 1670 см^{–1}, соответствующая имидотиоатной структуре **7** и не удовлетворяющая альтернативной тиоамидной структуре **6**. В спектре ¹H–¹⁵N HMBC циклоаддукта **7b** присутствует кросс-пик атома азота при 170.4 м. д. с протонами в положении 4 тиазолидинового цикла при 4.04 м. д. (рис. 1). Отсутствие аналогичного кросс-пика с протонами в положении 2 соединения **7b**, находящимися через 4 связи от этого атома азота, также свидетельствует в пользу тиазолидиновой структуры.

Стереоконфигурация иминогруппы была установлена с помощью данных спектра NOESY продукта **7b**, в котором присутствует кросс-пик группы 2-CH₂ тиазолидинового цикла при 4.79 м. д. с *ortho*-протонами *N*-арильного заместителя при 7.42 м. д., а также отсутствует кросс-пик последних с группой 4-CH₂ при 4.04 м. д., что подтверждает образование (*Z*)-конфигурации аддукта **7b**. В изомерной структуре (*E*)-**7b**, наоборот, можно было ожидать выраженного пространственного взаимодействия *ortho*-анилиновых протонов с протонами в положении 4. (*Z*)-Конфигурация циклоаддуктов **7** вполне ожидаема, так как атака азометин-ида протекает с менее затрудненной стороны арилизоотиоцианата **5**.

Таким образом, нами была исследована реакция арилизоотиоцианатов с *N*-бензилазометин-илидом, приводящая к образованию (*Z*)-*N*-арил-3-бензилтиазолидин-5-иминов. Показано, что при переходе от арилизоотиоцианатов к арилизоотиоцианатам изменяется хемоселективность [3+2]-циклоприсоединения.

Экспериментальная часть

ИК спектры зарегистрированы на спектрометре Bruker Alpha с приставкой НПВО (кристалл ZnSe). Спектры ЯМР ^1H записаны на спектрометре Bruker Avance-500 (500 МГц) в CDCl_3 , внутренний стандарт ТМС. Спектры ЯМР ^{13}C зарегистрированы на спектрометрах Bruker Avance-400 и Bruker Avance-500 (101 и 126 МГц соответственно) в CDCl_3 , внутренний стандарт – сигнал растворителя (77.2 м. д.). Спектры NOESY и ^1H – ^{15}N HMBC записаны на спектрометре Bruker Avance-400. Масс-спектры высокого разрешения записаны с использованием масс-спектрометра Bruker maXis Impact HD (TOF ESI). Колоночная хроматография проведена с использованием силикагеля Merck (40–63 мкм), соответствующего спецификации ASTM.

Все растворители высушены и перегнаны согласно стандартным процедурам.

Синтез (Z)-N-арил-3-бензилгиазолидин-5-иминов 7a–e (общая методика). К охлажденной до 0 °С смеси 1.0 ммоль соответствующего арилизоцианата **5a–e** и 296 мг (1.25 ммоль) *N*-(метоксиметил)-*N*-(триметилсилилметил)бензиламина (**8**) в 3 мл сухого CH_2Cl_2 прикапывают раствор 6 мг (0.05 ммоль) $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ в 1 мл сухого CH_2Cl_2 . Смесь нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 20 ч. Раствор промывают концентрированным раствором NaHCO_3 , H_2O , сушат Na_2SO_4 , затем растворитель удаляют при пониженном давлении на роторном испарителе. Полученный маслообразный продукт очищают колоночной хроматографией (элюент CH_2Cl_2 –гексан или EtOAc–гексан).

(Z)-3-Бензил-N-фенилгиазолидин-5-имин (7a). Сырой продукт очищают колоночной хроматографией (элюент CH_2Cl_2 –гексан, 5:1); R_f 0.33 (CH_2Cl_2). Выход 0.126 г (47%), желтое масло. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1670. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 3.85 (2H, с, NCH_2Ph); 4.06 (2H, т, $J = 1.1$, 4- CH_2); 4.82 (2H, т, $J = 1.1$, 2- CH_2); 7.29–7.34 (2H, м, H Ph); 7.34–7.37 (4H, м, H Ph); 7.45 (2H, т, $J = 7.9$, H Ar); 7.55–7.58 (2H, м, H Ph). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц), δ , м. д.: 59.2; 70.6; 78.7; 124.1; 127.9; 128.0; 128.9 (2C); 129.4; 137.2; 138.4; 198.2. Найдено, m/z : 269.1107 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{S}$. Вычислено, m/z : 269.1103.

(Z)-3-Бензил-N-(*n*-толил)гиазолидин-5-имин (7b). Сырую смесь обрабатывают 2 мл раствора EtOAc–гексан, 1:4 и отфильтровывают нерастворимый осадок мочевины. Сырой продукт очищают колоночной хроматографией (элюент EtOAc–гексан, 1:4), R_f 0.35 (EtOAc–гексан, 1:2). Выход 0.08 г (28%), желтое масло. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.36 (3H, с, CH_3); 3.84 (2H, с, NCH_2Ph); 4.04 (2H, т, $J = 1.1$, 4- CH_2); 4.79 (2H, т, $J = 1.1$, 2- CH_2); 7.24 (2H, д, $J = 8.3$, H Ar); 7.28–7.33 (1H, м, H Ph); 7.34–7.36 (4H, м, H Ph); 7.42 (2H, д, $J = 8.3$, H Ar). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц), δ , м. д.: 21.3; 59.1; 70.5; 78.7; 124.0; 127.9; 128.8; 128.9; 129.9; 135.8; 137.2; 138.0; 197.9. Найдено, m/z : 283.1263 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{S}$. Вычислено, m/z : 283.1263.

(Z)-3-Бензил-N-(4-хлорфенил)гиазолидин-5-имин (7c). Сырую смесь обрабатывают 2 мл раствора EtOAc–

гексан, 1:4 и отфильтровывают нерастворимый осадок мочевины. Сырой продукт очищают колоночной хроматографией (элюент EtOAc–гексан, 1:4), R_f 0.38 (EtOAc–гексан, 1:2). Выход 0.13 г (43%), желтое масло. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 3.84 (2H, с, NCH_2Ph); 4.04 (2H, т, $J = 1.1$, 4- CH_2); 4.80 (2H, т, $J = 1.1$, 2- CH_2); 7.29–7.33 (1H, м, H Ph); 7.33–7.37 (4H, м, H Ph); 7.40 (2H, д, $J = 8.8$, H Ar); 7.54 (2H, д, $J = 8.8$, H Ar). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц), δ , м. д.: 59.1; 70.6; 78.4; 125.3; 128.1; 128.9; 129.5; 133.3; 136.9; 137.0; 198.5. Найдено, m/z : 303.0717 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{ClN}_2\text{S}$. Вычислено, m/z : 303.0714.

(Z)-3-Бензил-N-(4-бромфенил)гиазолидин-5-имин (7d). Сырую смесь обрабатывают 2 мл раствора EtOAc–гексан, 1:4 и отфильтровывают нерастворимый осадок мочевины. Сырой продукт очищают колоночной хроматографией (элюент EtOAc–гексан, 1:4), R_f 0.32 (EtOAc–гексан, 1:2). Выход 0.076 г (22%), желтое масло. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 3.84 (2H, с, NCH_2Ph); 4.03 (2H, с, 4- CH_2); 4.80 (2H, с, 2- CH_2); 7.30–7.38 (5H, м, H Ph); 7.48 (2H, д, $J = 8.8$, H Ar); 7.56 (2H, д, $J = 8.8$, H Ar). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц), δ , м. д.: 59.1; 70.6; 78.3; 121.2; 125.5; 128.1; 128.9; 132.4; 137.0; 137.4; 198.5. Найдено, m/z : 347.0212 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{BrN}_2\text{S}$. Вычислено, m/z : 347.0207.

(Z)-3-Бензил-N-(3-бромфенил)гиазолидин-5-имин (7e). Сырую смесь обрабатывают 2 мл раствора EtOAc–гексан, 1:4 и отфильтровывают нерастворимый осадок мочевины. Сырой продукт очищают колоночной хроматографией (элюент EtOAc–гексан, 1:4), R_f 0.22 (EtOAc–гексан, 1:3). Выход 0.111 г (32%), желтое масло. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 3.84 (2H, с, NCH_2Ph); 4.04 (2H, с, 4- CH_2); 4.81 (2H, с, 2- CH_2); 7.29–7.33 (1H, м, H Ph); 7.31 (1H, т, $J = 8.1$, H Ar); 7.34–7.38 (4H, м, H Ph); 7.45 (1H, д, $J = 8.1$, H Ar); 7.56 (1H, д, $J = 8.1$, H Ar); 7.75 (1H, т, $J = 1.9$, H Ar). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц), δ , м. д.: 59.1; 70.6; 78.4; 122.6; 122.7; 126.9; 128.1; 128.9; 130.5; 130.8; 137.0; 139.6; 198.7. Найдено, m/z : 347.0212 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{BrN}_2\text{S}$. Вычислено, m/z : 347.0208.

Файл сопроводительных материалов, содержащий ИК спектр соединения **7a**, спектры ЯМР ^1H и ^{13}C соединений **7a–e**, а также спектры NOESY и ^1H – ^{15}N HMBC соединения **7b**, доступен на сайте журнала <http://hgs.osi.lv>.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 18-33-00042 и в рамках выполнения государственного задания Министерства науки и высшего образования РФ (проект FEUZ-2020-0052).

Аналитические исследования проведены в центре коллективного пользования "Спектроскопия и анализ органических соединений" на базе Института органического синтеза им. И. Я. Постовского УрО РАН и в лаборатории комплексных исследований и экспертной оценки органических материалов Уральского федерального университета им. первого Президента России Б. Н. Ельцина.

Список литературы

- (a) Nájera, C.; Sansano, J. M. *Curr. Org. Chem.* **2003**, 7, 1105. (b) Coldham, I.; Hufton, R. *Chem. Rev.* **2005**, 105, 2765. (c) Pandey, G.; Banerjee, P.; Gadre, S. R. *Chem. Rev.* **2006**, 106, 4484.
- (a) Padwa, A.; Dent, W. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 235. (b) Beugelmans, R.; Chastanet, J.; Roussi, G. *Heterocycles* **1987**, 26, 3197. (c) Chastanet, J.; Roussi, G. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 3808. (d) Mykhaylychenko, S. S.; Siryi, S. A.; Pikun, N. V.; Shermolovich, Y. G. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2015**, 51, 861. [Химия гетероцикл. соединений **2015**, 51, 861.] (e) Meyer, A. G.; Ryan, J. H. *Molecules* **2016**, 21, 935. (f) Izquierdo, C.; Esteban, F.; Ruano, J. L. G.; Fraile, A.; Alemán, J. *Org. Lett.* **2016**, 18, 92. (g) Laha, J. K.; Jethava, K. P.; Tummalapalli, K. S. S.; Sharma, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 4617. (h) Beuvin, M.; Manneveau, M.; Diab, S.; Picard, B.; Sanselme, M.; Piettre, S. R.; Legros, J.; Chataigner, I. *Tetrahedron Lett.* **2018**, 59, 4487.
- (a) Korotaev, V. Y.; Barkov, A. Y.; Moshkin, V. S.; Matochkina, E. G.; Kodess, M. I.; Sosnovskikh, V. Y. *Tetrahedron* **2013**, 69, 8602. (b) Sosnovskikh, V. Y.; Kornev, M. Y.; Moshkin, V. S.; Buev, E. M. *Tetrahedron* **2014**, 70, 9253. (c) Buev, E. M.; Moshkin, V. S.; Sosnovskikh, V. Ya. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2017**, 53, 167. [Химия гетероцикл. соединений **2017**, 53, 167.] (d) Gorbunova, E. V.; Buev, E. M.; Moshkin, V. S.; Sosnovskikh, V. Y. *Synlett* **2020**, 343.
- Buev, E. M.; Moshkin, V. S.; Sosnovskikh, V. Y. *Tetrahedron Lett.* **2019**, 60, 773.
- (a) Ozaki, S. *Chem. Rev.* **1972**, 72, 457. (b) Mukerjee, A. K.; Ashare, R. *Chem. Rev.* **1991**, 91, 1. (c) Kim, J. N.; Ryu, E. K. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 8283. (d) Trofimov, B. A. *J. Heterocycl. Chem.* **1999**, 36, 1469.
- (a) Mali, P. R.; Khomane, N. B.; Sridhar, B.; Meshram, H. M.; Likhar, P. R. *New J. Chem.* **2018**, 42, 13819. (b) Lown, J. W.; Dallas, G.; Maloney, T. W. *Can. J. Chem.* **1969**, 5, 3557. (c) Benhaoua, H.; Texier, F.; Toupet, L.; Carrié, R. *Tetrahedron* **1988**, 44, 1117. (d) Tabarki, M. A.; Besbes, R. *Tetrahedron Lett.* **2016**, 57, 3832.