

ФЕДОСЕЕВА
Виктория Германовна

**СИНТЕЗ ВИНИЛ- И ЭТИНИЛЗАМЕЩЕННЫХ АЗАГЕТЕРОЦИКЛОВ НА
ОСНОВЕ РЕАКЦИЙ ПРОПИНАЛЕЙ, α -ЗАМЕЩЕННЫХ 2-ЕНАЛЕЙ И 2-ЕН-4-ИНАЛЕЙ
С ТОЗИЛМЕТИЛИЗОЦИАНИДОМ, *N,N*-, *N,O*-БИНУКЛЕОФИЛАМИ**

1.4.3. Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

Диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Иркутск – 2022

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки
Иркутском институте химии им. А. Е. Фаворского
Сибирского отделения Российской академии наук (ИрИХ СО РАН)

Научный руководитель

Розенцвейг Игорь Борисович
доктор химических наук, доцент
(ИрИХ СО РАН)

Официальные оппоненты:

Вацадзе Сергей Зурабович
доктор химических наук, профессор РАН,
ФГБУН Институт органической химии
им. Н.Д. Зелинского РАН, лаборатория
супрамолекулярной химии (№2), заведующий

Трусова Марина Евгеньевна
доктор химических наук,
ФГАОУ ВО Национальный исследовательский
Томский политехнический университет,
Исследовательская школа химических и
биомедицинских технологий, директор

Ведущая организация

ФГАОУ ВО Уральский федеральный
университет имени первого Президента России
Б.Н. Ельцина (г. Екатеринбург)

Защита состоится 8 сентября 2022 года в 13 часов на заседании
диссертационного совета 24.1.165.01 на базе Иркутского института химии
им. А.Е. Фаворского СО РАН по адресу: 664033, Иркутск, ул. Фаворского, 1.

С диссертацией можно ознакомиться в научной-технической библиотеке
Иркутского института химии им. А.Е. Фаворского СО РАН и на сайте
<http://www.irkinstchem.ru>.

Отзывы на автореферат в 2-х экземплярах просим направлять по адресу:
664033, Иркутск, ул. Фаворского, 1, ученому секретарю диссертационного совета;
e-mail: dissovet@irioch.irk.ru.

Автореферат разослан « ___ » _____ 2022 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
к.х.н.

Арбузова Светлана Николаевна

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность. α,β -Ненасыщенные альдегиды из-за наличия в структуре кратной связи, сопряженной с альдегидной группой, являются привлекательными «строительными блоками» в современной органической химии. Высокая реакционная способность этих полифункциональных реагентов подразумевает их широкое использование, например, в направленном синтезе практически важных соединений. Наличие функциональной группы в положении 2 сопряженных еналей обогащает химию таких производных и определяет области их применения. Некоторые 2-функционально замещённые алкенали являются метаболитами растений и животных. В промышленности α,β -ненасыщенные альдегиды используются в качестве исходных веществ при производстве красителей, пестицидов и лекарств. Таким образом, разработка методов получения этих высокорекреационных субстратов и изучение их реакционной способности представляются актуальными. Следует отметить, что использование различных катализаторов расширило возможности синтеза алкеналей и вызвало дополнительный интерес к этой области исследований.

Вместе с тем, химия α,β -ненасыщенных альдегидов требует дальнейшего логического развития. Особенно это касается функционализированных алкеналей, ацетиленовых альдегидов, в том числе элементозамещенных пропиналей, а также полисопряженных еиналей. В частности, альдегиды такого типа не изучены в реакциях с изоцианидами, хотя аналогичные процессы с участием базовых представителей альдегидов широко применяются в органическом синтезе.

В ряду изоцианидов большое значение имеет тозилметилизоцианид (TosMIC), который является оригинальным полифункциональным реагентом, удобен для синтеза широкого ряда пяти- и шестичленных, а также конденсированных гетероциклических соединений, которые являются структурными фрагментами природных молекул и фармацевтических препаратов. Таким образом, изучение реакций ненасыщенных и полиненасыщенных альдегидов с TosMIC способствует разработке и развитию эффективной методологии получения широкого ряда представителей базовых гетероциклических производных с винильными и (или) ацетиленовыми заместителями – ценных реагентов, лигандов, современных материалов, биологически активных веществ или их прекурсоров.

Данная работа выполнялась в соответствии с планом НИР Иркутского института химии им. А.Е. Фаворского СО РАН (Рег. № АААА-А16-116112510004-0), а также в рамках проекта РФФИ (грант РФФИ № 20-33-90022).

Цель работы. Изучение фундаментальных особенностей реакций представителей α,β -ненасыщенных альдегидов с TosMIC, *N,N*- и *N,O*-бинуклеофильными реагентами для разработки подходов к получению винил- и этинилзамещенных гетероциклических соединений.

Для достижения поставленной цели были поставлены следующие задачи:

- изучить взаимодействие доступных представителей пропиналей, а также 2-алкокси(алкилтио)-3-арил(гетарил)пропеналей с TosMIC для разработки подходов к получению функционализированных производных оксазольного ряда;
- изучить возможность реализации мультикомпонентной реакции α,β -ненасыщенных альдегидов с аминами и TosMIC с целью получения новых функционализированных имидазолов (*vL*-3CR);
- разработать метод синтеза новых полиненасыщенных альдегидов - α -тиозамещенных 2-ен-4-иналей, изучить их поведение в реакциях с TosMIC, а также с *N,N*- и *N,O*- бинуклеофилами (1,3-пропандиамином, производными этилендиамина, аминоэтанола).

Научная новизна и практическая значимость. В результате проведенных исследований получены данные об использовании замещенных пропиналей и 2-функционально замещенных пропеналей в построении новых гетероциклических производных. Впервые исследованы реакции фенил-, триметилсилил- и триэтилгермилпропиналей с TosMIC и разработаны подходы к получению новых ацетиленовых производных оксазолидинов и оксазолов. Разработан эффективный метод синтеза функционализированных 5-винилзамещенных оксазолов реакцией 3-арил(гетарил)-2-алкокси(алкилтио)пропеналей с TosMIC. Показано, что синтез винилзамещенных имидазолов на основе замещенных пропеналей, первичных аминов и TosMIC реализуется как двухстадийный одnoreакторный процесс через стадию промежуточных иминов. Разработан эффективный метод получения ранее неизвестных 2-тиозамещенных 2-ен-4-иналей и гетероциклических производных на их основе – полиненасыщенных *N*-, *O*-гетероциклов (оксазолов, оксазолинов, имидазолов, оксазолидинов, имидазолидинов, пергидродиазинов), аналоги которых находят широкое применение в медицине и фармацевтике.

Изучены особенности регионарности взаимодействия TosMIC с полиненасыщенными альдегидами. Показано, что при наличии в полисопряженной молекуле ацетиленовой, винильной и альдегидной групп гетероциклизация с участием TosMIC реализуется только по альдегидной группе.

Полученные результаты вносят существенный вклад в развитие химии α,β -непредельных альдегидов, особенно малоизученных 2-ен-4-иналей, а также имеют значимость для решения проблемы доступности винил- и алкинилзамещенных гетероциклических соединений.

Достоверность и надёжность полученных результатов обеспечена использованием современных физико-химических методов исследования синтезированных соединений (мультиядерная спектроскопия ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{15}N , в том числе двумерные гомо- и гетероядерные методики, ИК-спектроскопия, элементный анализ, хроматомасс-спектрометрия).

Личный вклад автора. Включённые в диссертацию результаты получены лично автором или при его непосредственном участии. Соискатель самостоятельно планировал, выполнял и анализировал эксперименты, участвовал в интерпретации полученных данных, в подготовке и написании публикаций.

Апробация работы и публикации. По материалам диссертации опубликованы 5 статей в международных изданиях (2 из них online), а также тезисы 4-х докладов. Еще одна статья принята к опубликованию. Основные результаты работы представлены на X Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Перспективы развития технологии переработки углеводородных и минеральных ресурсов» (Иркутск, 2020 г.), на XXXIII Международной научно-технической конференции «Химические реактивы, реагенты и процессы малотоннажной химии» (Уфа, 2020 г.), на Школе-конференции молодых учёных с международным участием «VI Научные чтения памяти академика А.Е. Фаворского» (Иркутск, 2020 г.), на XXII Международной научно-практической конференции «Химия и химическая технология в XXI веке» (Томск, 2021 г.).

Объем и структура работы: Диссертация изложена на 151 странице. Первая глава (литературный обзор) посвящена рассмотрению и анализу известных литературных данных о методах синтеза гетероциклических соединений на основе реакций альдегидов с TosMIC. Во второй главе изложены и обсуждены результаты выполненных исследований; в экспериментальной части приведены типичные методики синтезов, разработанные в ходе настоящего исследования, и данные физико-химических методов исследования. Завершается рукопись выводами и списком цитируемой литературы (162 наименования).

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

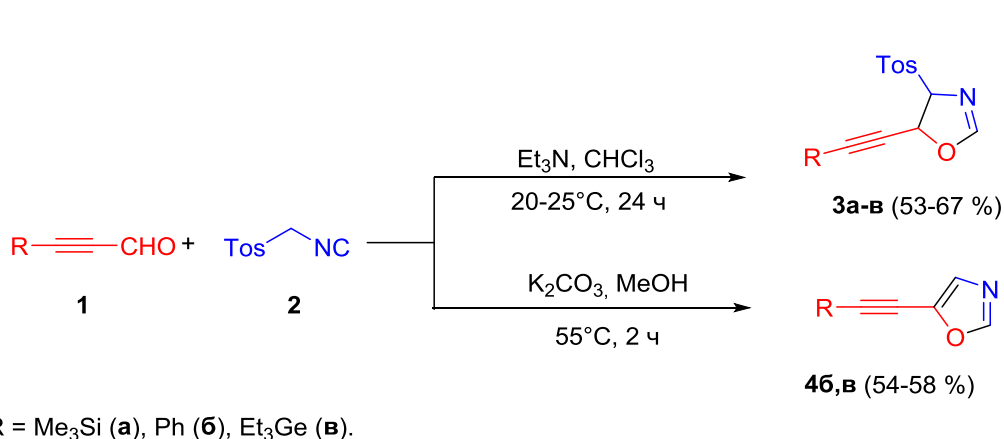
Синтез гетероциклических соединений на основе реакций альдегидов с тозилметилизотиоцианидом (литературный обзор)

Первая глава (литературный обзор) посвящена обобщению литературных данных о реакциях TosMIC с карбонильными соединениями. Материал обзора систематизирован по классам гетероциклических соединений, охватывает литературу за последние 10 лет и опубликован online в журнале *Mini-Reviews in Organic Chemistry*.

1. Синтез оксазолинов и оксазолов из пропиналей и тозилметилизотиоцианида

Были изучены реакции ряда замещенных пропиналей **1** с TosMIC **2** для разработки подходов к получению новых функционализированных гетероциклических производных. Учитывая, что ацетиленовая и альдегидная группы находятся в сопряжении и, как следствие, оказывают друг на друга взаимное влияние, а также принимая во внимание широкие синтетические возможности такого реагента, как TosMIC **2**, можно было ожидать вовлечения в гетероциклизацию как альдегидной группы, так и ацетиленового фрагмента.

В процессе варьирования условий в качестве оснований были изучены K_2CO_3 , триэтиламин, 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (DBU) и 1,4-диазабицикло[2.2.2]октан (DABCO). Ход реакции контролировали методом ЯМР 1H по снижению интенсивности синглета в области 4.59 м.д., который соответствует сигналу метиленовой группы TosMIC **2**. Образование гетероциклических продуктов подтверждается появлением синглета в области ~7 м.д., что соответствует присутствию фрагмента $N=CH-O$ в оксазолиновом или оксазольном цикле.

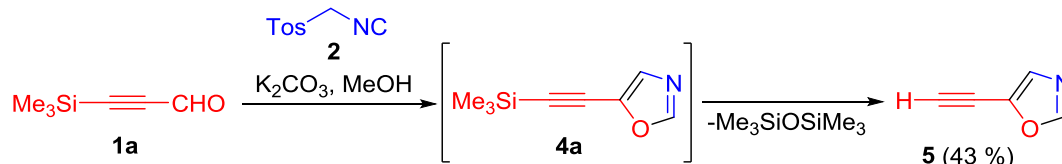


Показано, что оптимальными условиями для получения ацетиленовых оксазолинов **3** является использование триэтиламина в качестве необходимого основания в

хлороформе при комнатной температуре, тогда как нагревание в метаноле в присутствии K_2CO_3 приводит к селективному образованию 5-этинил-оксазолов **4** (Схема 1).

Однако в случае триметилсилилпропиналя **1a** образование соответствующего оксазола сопровождается элиминированием триметилсилильной группы. В итоге из реакционной смеси был выделен 5-этинил-оксазол **5** (Схема 2).

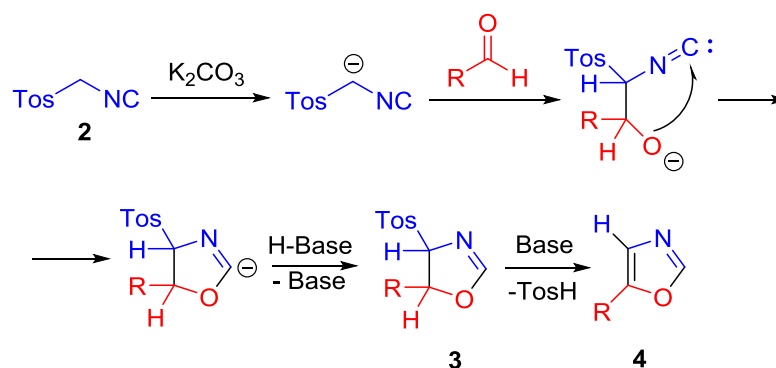
Схема 2



Образование соответствующих замещенных этинил-1,3-оксазолов **4б,в** из пропиналей **1б,в** происходит хемоселективно с умеренными выходами, которые сохраняются и при масштабировании синтеза до граммовых количеств.

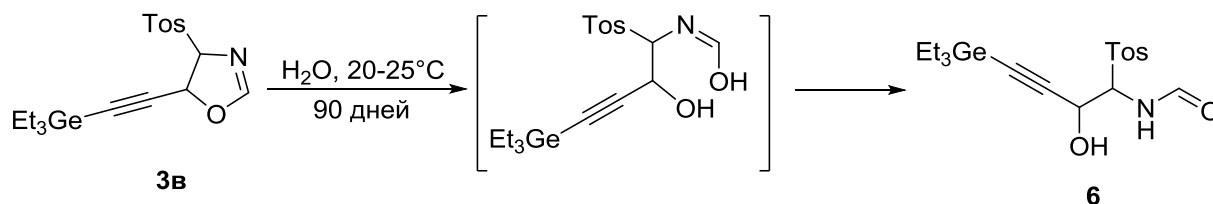
Возможный путь образования оксазолинов **3** и оксазолов **4**, судя по всему, включает стадию образования карбаниона из TosMIC **2** под действием основания. Далее карбанион присоединяется к альдегидной группе с последующей циклизацией и ароматизацией за счет элиминирования толуолсульфината (Схема 3).

Схема 3



Обнаружено, что оксазолины **3** могут претерпевать раскрытие цикла с образованием функционализированных формамидов, что было продемонстрировано на примере 4-тозил-5-[2-триэтилгермилэтинил]-1,3-оксазолина **3в**, который через 90 дней хранения при комнатной температуре дает [2-гидрокси-1-[(4-метилфенил)сульфонил]-4-(триэтилгермил)бут-3-ин-1-ил]формамид **6** (Схема 4).

Схема 4



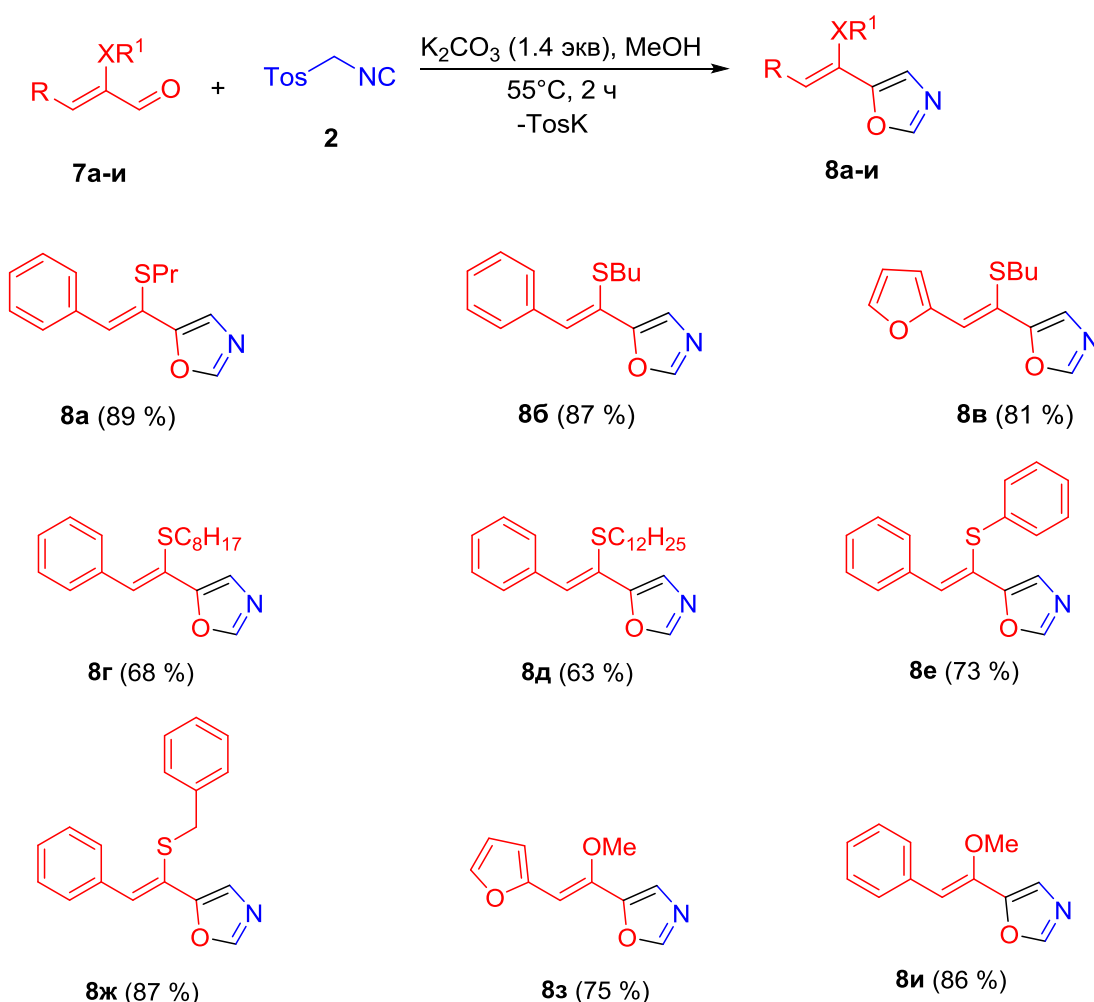
По-видимому, оксазолиновый цикл, содержащий электроноакцепторные сульфонильную и этинильную группы, является относительно неустойчивым к действию влаги воздуха при длительном хранении.

2. Синтез 5-винилоксазолов на основе

3-арил(гетарил)-2-алкокси(алкилтио)пропеналей и тозилметилизонида

Были изучены реакции 3-арил(гетарил)-2-алкокси(алкилтио)пропеналей **7** с TosMIC **2**. На примере алкеналя **7a** был осуществлен подбор оптимальных растворителя, температурных условий, основания. Лучших результатов удалось добиться при нагревании реагентов в MeOH в присутствии 1.4 эквивалента K_2CO_3 (Схема 5).

Схема 5



В найденных оптимальных условиях в реакцию были вовлечены пропенали как с тиоалкильными, так и с алкоксильными заместителями в положении 2. Конфигурация двойной связи в полученных 5-винилоксазолах сохраняется как у исходных алкеналей **7**, т.е. соединения **8** представляют собой *Z*-изомеры.

В процессе варьирования условий не удалось осуществить синтез промежуточных винилоксазолинов. В мягких условиях реакция не протекала. В жестких - происходило образование оксазолов **8** или осмоление реакционных смесей.

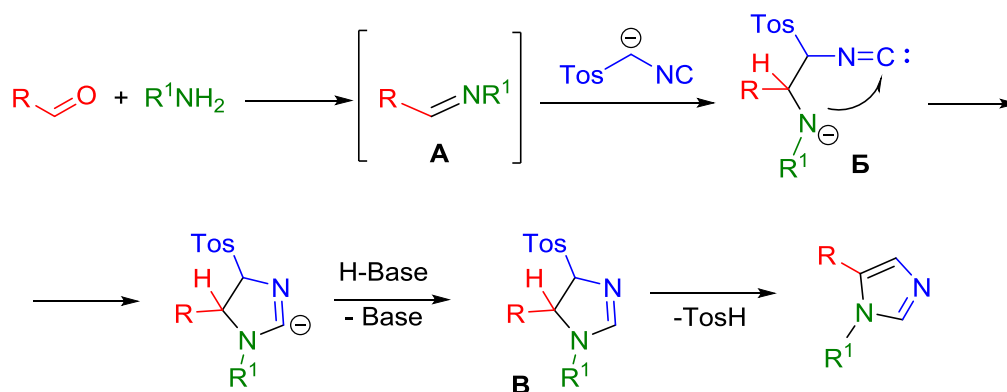
Возможный путь образования оксазолов **8**, по-видимому, аналогичен образованию гетероциклов оксазольного ряда (Схема 3).

Таким образом, показано, что реакции 3-арил(гетарил)-2-алкокси(алкилтио)пропеналей **7** с TosMIC **2**, подобно аналогичным превращениям замещенных пропиленалей **1**, протекают селективно с участием альдегидной группы с образованием 5-винилзамещенных производных оксазола. Однако реакции пропиленалей **1** с TosMIC **2** могут быть остановлены на промежуточных 5-этинилоксазолинах, тогда как в случае пропиленалей **7** получить аналогичные 5-винилоксазолины не удалось.

3. Синтез имидазолов на основе α,β -ненасыщенных альдегидов, первичных аминов и тозилметилизотиоцианида

В литературе известна трехкомпонентная реакция с участием альдегидов, первичных аминов и TosMIC **2**, приводящая к труднодоступным 1,5-дизамещенным имидазолам (vL-3CR). Вероятный путь синтеза имидазолов, включает образование промежуточных иминов и их последующую гетероциклизацию с TosMIC **2** (Схема 6).

Схема 6



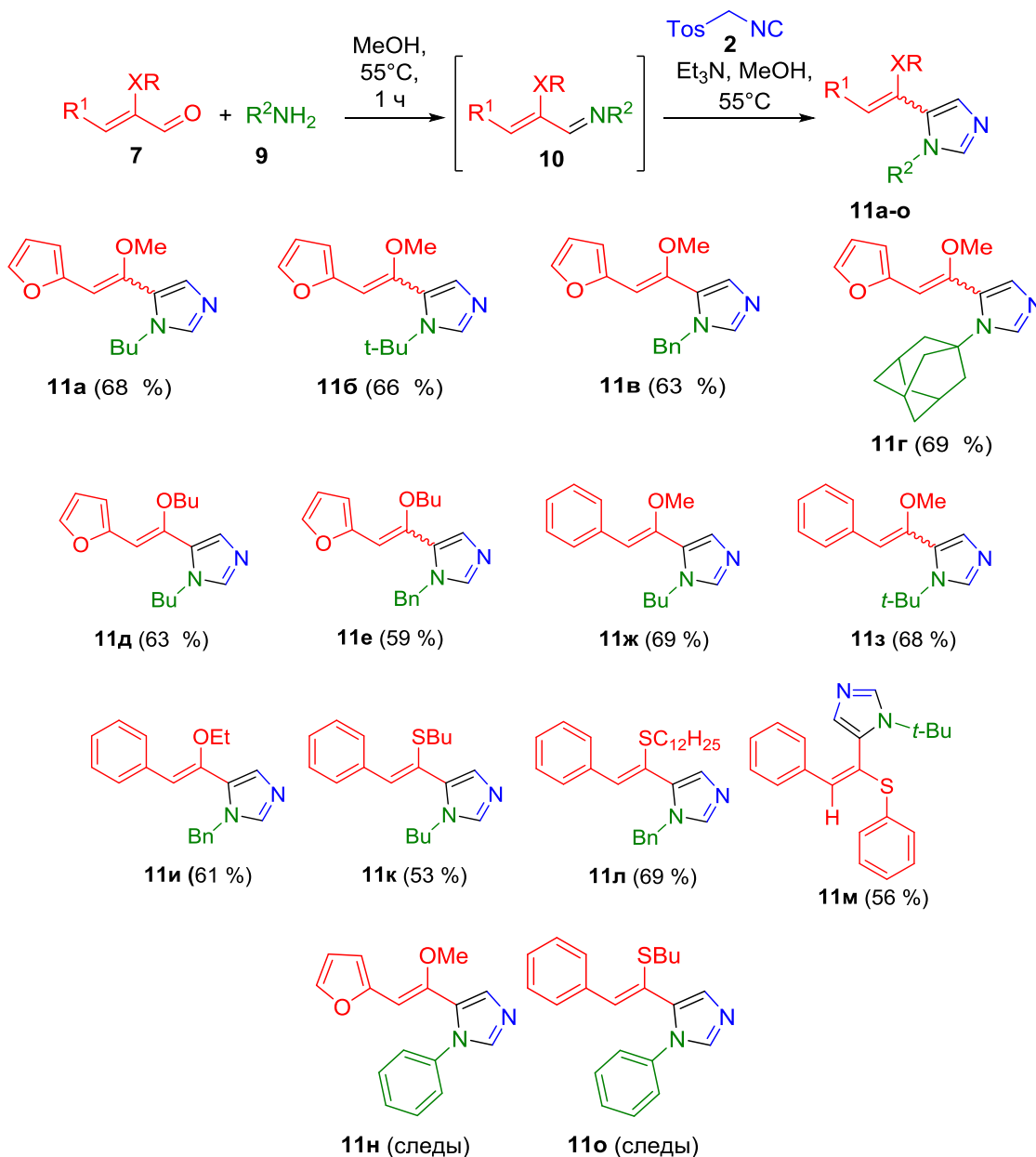
Нами впервые изучены реакции 2-функционально замещенных алкеналей **7** с первичными аминами **9** и TosMIC **2** с целью разработки трехкомпонентного метода синтеза 5-винилимидазолов.

В процессе поиска оптимальных условий было обнаружено, что при комнатной температуре реакция протекает медленно, при этом за длительное время происходит осмоление реакционной смеси. Найдено, что образование промежуточных иминов **10** по данным ЯМР происходит за 0.5-1 ч. В связи с этим, при одновременном вовлечении всех

реагентов во взаимодействие TosMIC **2** может реагировать не только с промежуточными имидами **10**, но и с исходными ненасыщенными альдегидами **7**, что приводит к смесям гетероциклов имидазольного ряда **11** и оксазолов **8** (с преобладанием соединений **8**). Таким образом, увеличению выхода имидазолов способствовало добавление TosMIC **2** в реакционную смесь приблизительно через 1 ч после начала реакции алкеналей **7** с аминами **9**, а также использование органических аминов, таких как Et₃N или DABCO, в качестве сопутствующих оснований в эквимольном количестве при нагревании в метаноле.

В реакции изучен широкий ряд пропеналей **7**, содержащих алкоксильные и алкилсульфанильные заместители в положении 2 и ароматические или гетероароматические заместители в положении 3 (Схема 7).

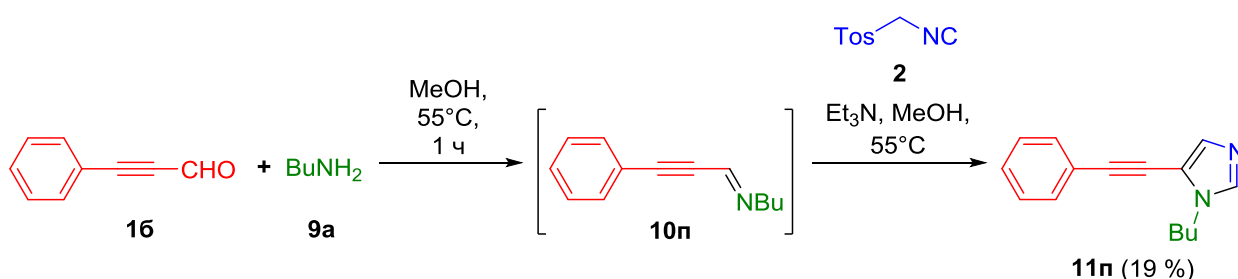
Схема 7



Реакция гладко протекает с алифатическими первичными аминами, в том числе стерически затрудненными. Однако в случае анилина стадия образования промежуточного имида длилась значительно дольше (5-6 ч), сопровождалась осмолением, в результате чего наблюдалось образование имидазолов **11н,о** лишь в следовых количествах.

Кроме того, в отличие от пропеналей **7**, изученный в тех же условиях фенилпропиналь **16** существенно осмолается, в итоге выход конечного продукта **11н** оказался относительно низким (Схема 8).

Схема 8



Следует отметить, что в реакции использовались альдегиды **7**, имеющие *Z*-конфигурацию замещенной винильной группы. По данным ¹H ЯМР конечные имидазолы **11** образуются стереоселективно в виде *Z*-изомеров. Однако в единственном случае при использовании в реакции альдегида **7м** был получен исключительно *E*-изомер имидазола **11м**.

Таким образом, получила дальнейшее развитие химия 2-алкокси(алкилсульфанил)-3-арил(гетарил)пропеналей, и разработан региоселективный синтез 5-алкенилимидазолов. Следует отметить, что в данном случае реакция не является классическим мультикомпонентным процессом, а представляет собой двухстадийный одnoreакторный синтез гетероциклических продуктов. Получен широкий ряд новых представителей функционализированных имидазолов, содержащих замещенные винильные группы в положении 5 гетероциклического кольца.

4. Синтез и реакции гетероциклизации 2-тиозамещённых 2-ен-4-иналей

4.1. Синтез 2-тиозамещённых 2-ен-4-иналей

В последние годы полисопряженные винулацетиленовые соединения, содержащие электроноакцепторные заместители в структуре, например, карбонильную группу, привлекают внимание как полезные и универсальные строительные блоки в органическом синтезе. Однако количество эффективных методов синтеза функционализированных 2-ен-4-иналей по-прежнему ограничено.

В настоящей работе усилия были направлены на разработку метода получения замещенных 2-ен-4-иналей для дальнейшего изучения возможности синтеза гетероциклических производных на их основе. Для синтеза целевых ненасыщенных полисопряженных альдегидов была изучена альдольно-кетоновая конденсация с участием представителей пропиналей **1**, которые в реакции проявляют свойства реагентов с карбонильной компонентой, и алкилтиоуксусных альдегидов **12** – реагентов с активной метиленовой группой. Максимальных выходов ранее неизвестных целевых полисопряженных 2-ен-4-иналей **13** удалось добиться при проведении реакции в ДМФА в присутствии 0.5 эквивалента NaOH при комнатной температуре. Енинали **13** образуются преимущественно в виде *Z*-изомеров (Схема 9, Таблица 1).

Схема 9

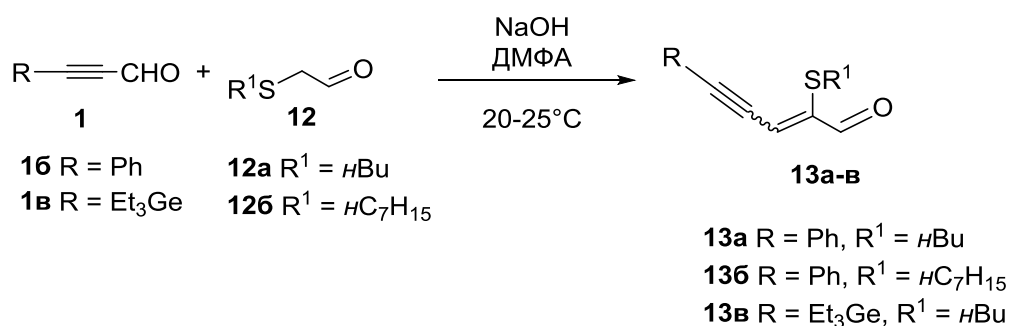


Таблица 1. Конденсация пропиналей **1** с алкилсульфанилацетальдегидами **12**^[a]

Опыт	R	R ¹	NaOH (экв.)	Выход 13 , % ^[б]	Соотношение, (<i>Z</i>)- 13 : (<i>E</i>)- 13
1	Ph	<i>n</i> -Bu	2	26	8:3
2	Ph	<i>n</i> -Bu	1	62	3:1
3	Ph	<i>n</i> -Bu	0.5	78	3:1
4	Ph	<i>n</i> -Bu	0.1	23 ^[в]	3:1
5 ^[г]	Ph	<i>n</i> -C ₇ H ₁₅	0.5	81	4:1
6	Et ₃ Ge	<i>n</i> -Bu	0.5	76	5:1

^[a]Условия реакции: **1** (0.1 ммоль), **12** (0.1 ммоль), абсолютированный ДМФА (1.0 мл), 2 ч; ^[б] выход **13** после колоночной хроматографии; ^[в] выход по данным ¹H ЯМР; ^[г] время реакции 24 ч.

Следует отметить, что при найденном оптимальном соотношении реагентов α -бутилтиоацетальдегид **12a** реагирует с ацетиленовыми альдегидами за 2 ч, тогда как реакция гептилтиоацетальдегида **12b** с фенилпропином **1b** с образованием 2-ен-4-иналя **13b** протекала существенно дольше и завершилась за 24 ч, что обусловлено, по-видимому,

большим стерическим влиянием гептилсульфанильного заместителя. Во всех случаях происходит образование полисопряженных альдегидов **13** в виде смеси *Z*- и *E*-изомеров в соотношении от 3:1 до 5:1 (Таблица 1).

Для оценки относительных энергий геометрических изомеров ениналей **13** были проведены квантово-химические расчёты модельных соединений на уровне теории B3LYP 6-311 ++ G ** (Рисунок 1, Таблица 2)^[a].

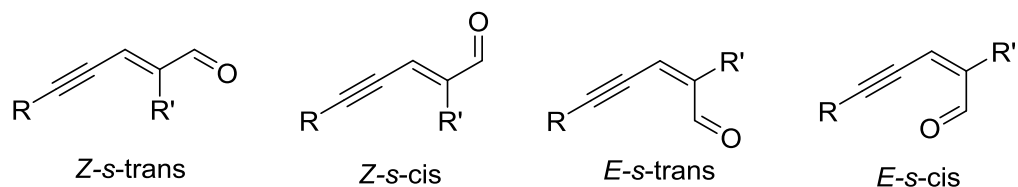
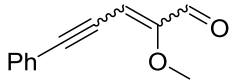
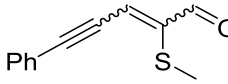
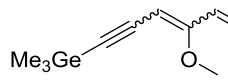
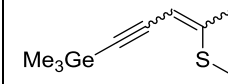


Рисунок 1. Возможные геометрические изомеры модельных 2-ен-4-иналей **13**.^a

Таблица 2. Относительные энергии (ккал/моль) изомеров 2-ен-4-иналей по данным B3LYP 6-311++G**

	 13г	 13д	 13е	 13ж
<i>E-s-cis</i>	1.42	3.67	1.50	3.97
<i>E-s-trans</i>	0.73	0.90	0.10	0.46
<i>Z-s-cis</i>	0.46	1.99	0.05	2.11
<i>Z-s-trans</i>	0	0	0	0

На основании расчетных данных можно сделать вывод о том, что *Z*-расположение заместителей при винильной группе является энергетически более выгодным, чем *E*-расположение, что согласуется с экспериментом (Таблицы 1, 2). Кроме того, предпочтительным является *s-trans* расположение винильной и карбонильной групп.

Таким образом, на основе конденсации пропиналей с алкилтиоуксусным альдегидом с использованием NaOH/DMFA разработан метод получения (*Z,E*)-2-тиозамещенных 2-ен-4-иналей, которые стали доступны для изучения их реакционной способности.

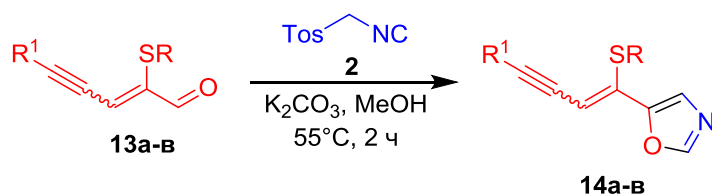
^a Расчеты проведены к.х.н. Е.В. Кондрашовым

4.2. Синтез гетероциклических соединений на основе взаимодействия 2-ен-4-иналей с тозилметилизотиоцианидом, *N,N*- и *N,O*-бинуклеофилами

Впервые изучены реакции 2-тиозамещенных 2-ен-4-иналей **13** с тозилметилизотиоцианидом **2**, а также с представителями *N,N*- и *N,O*- бинуклеофилов.

Установлено, что взаимодействие 2-тиозамещенных 2-ен-4-иналей **13а-в** с TosMIC **2** протекает хемоселективно по альдегидной группе и приводит к образованию оксазолов **14** с хорошими выходами (Схема 10). Реакция протекает при нагревании в метаноле в присутствии K_2CO_3 .

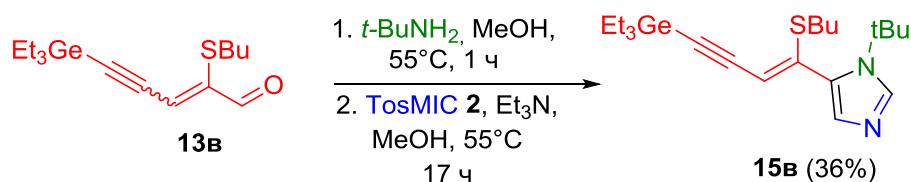
Схема 10



- 14a** R = Bu, R^1 = Ph (74 %)
14b R = C_7H_{15} , R^1 = Ph (80 %)
14v R = Bu, R^1 = Et_3Ge (80 %)

Также были предприняты попытки синтеза имидазолов на основе реакции ениналей **13а-в** с первичными аминами и TosMIC **2**. Однако было показано, что реакция в мягких условиях останавливается на стадии промежуточных иминов, которые гидролитически неустойчивы. При нагревании в метаноле в присутствии различных оснований наблюдается осмоление реакционных смесей. В итоге получить целевой имидазол **15в** с выходом удалось только для реакции гермил-замещенного ениналя **13в** с *tert*-бутиламином в присутствии триэтиламина при длительном нагревании в метаноле (Схема 11).

Схема 11



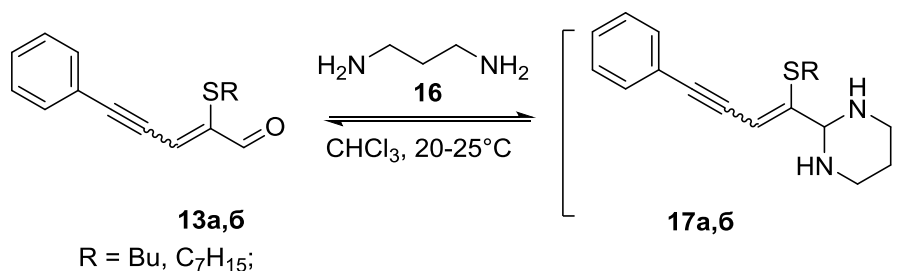
Таким образом, взаимодействие TosMIC **2** с ениналями **13** протекает за счет вовлечения в процесс альдегидной группы полиненасыщенных альдегидов. При этом

относительно легко происходит синтез оксазолов **14**. В отличие от этого, двухстадийное образование имидазолов типа **15** через промежуточные азометины, затруднено.

Также было изучено взаимодействие 2-пентен-4-иналей с представителями *N,O*- и *N,N*- бинуклеофилов.

Так, взаимодействие с пропилендиамином **16** протекает с участием альдегидной группы и приводит к соответствующим 1,3-пергидродиазинам **17** (Схема 12). Альтернативных направлений реакции за счет межмолекулярной сшивки двух молекул альдегида бинуклеофилом или в результате присоединения бинуклеофила к кратным связям ениналей в изученных условиях не наблюдалось.

Схема 12

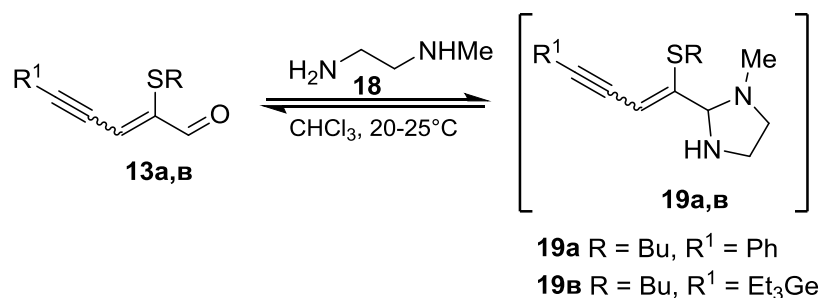


По-видимому, вероятность внутримолекулярной гетероциклизации промежуточного имина, который образуется на первой стадии в результате конденсации аминогруппы с альдегидной группой, выше, чем возможность межмолекулярных взаимодействий. Кроме того, интермедиаты, которые следует ожидать в реакциях с участием винильной или ацетиленовой групп, энергетически менее предпочтительны по сравнению с интермедиатами на пути получения соединений **17**.

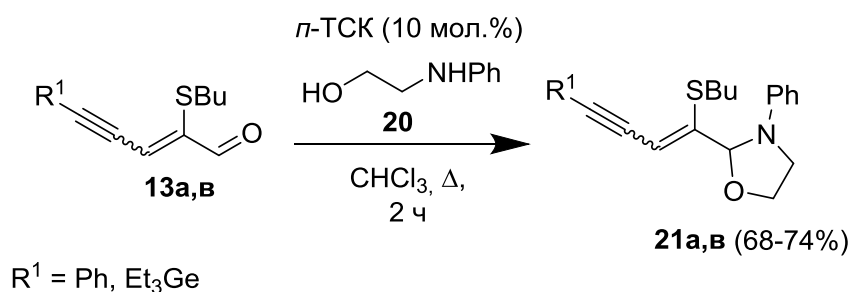
По данным спектроскопии ЯМР ^1H наблюдается образование смесей *Z*- и *E*-изомеров 1,3-пергидродиазинов **17** в соотношении 2:1, соответствующее соотношению взятых в реакцию *Z*- и *E*-изомеров исходных альдегидов **13**.

Полученные гетероциклические продукты **17a,б** оказались малоустойчивыми в условиях их очистки методом колоночной хроматографии. Показано, что на силикагеле происходит их гидролиз до исходных соединений.

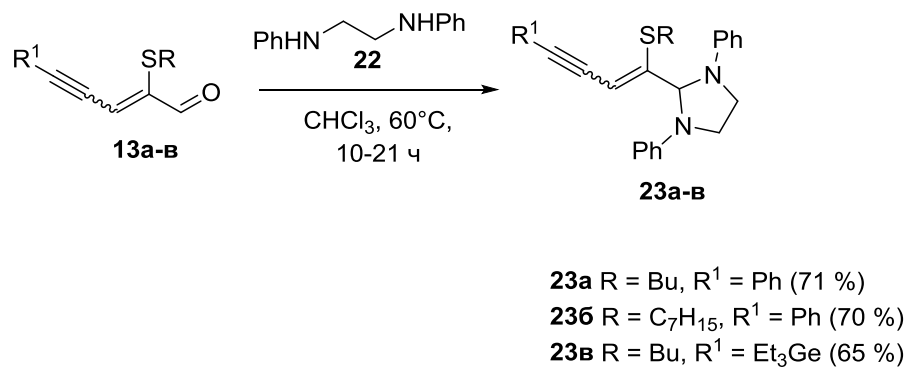
Аналогично, малоустойчивыми при хроматографической очистке являются 1,3-имидазолидины **19a-в**, которые образуются при взаимодействии сульфанилзамещенных ениналей **13a-в** с *N*-метилэтилендиамином **18** в хлороформе при комнатной температуре (Схема 13).



Продолжая исследования реакций ениналей **13** с бинуклеофилами, мы осуществили на их основе синтез 1,3-оксазолидинов **21** взаимодействием с *N*-фениламиноэтанолом **20** (Схема 14). В процессе подбора оптимальных условий было найдено, что при кипячении в хлороформе в присутствии 10 мол.% *n*-толуолсульфонокислоты реакция завершилась за 2 ч.



По данным ЯМР ¹H, в результате реакции количественно образовалась смесь 1,3-оксазолидинов **21a,в** в виде *Z*- и *E*-изомеров в соотношении 1.7:1 – 2:1 соответственно. Однако при попытке очистить соединения **21a,в** методом колоночной хроматографии выход гетероциклических продуктов значительно снизился из-за гидролитических превращений, приводящих к исходным реагентам, и составил 68-74%.



В отличие от реакций с другими изученными в настоящей работе *N,N'*-бинуклеофилами, реакция 2-ен-4-иналей **13a-в** с *N,N'*-дифенилэтилендиамином **22**

приводит к устойчивым кристаллическим 1,3-имидазолидинам **23а-в** с умеренными выходами (до 71%). Подобранные оптимальные условия предполагают нагревание реагентов в хлороформе в течение 10-21 ч (Схема 15).

В полученных продуктах **14**, **15**, **21**, **23** соотношение *Z/E*-изомеров сохраняется таким же, каким и было в исходных альдегидах. Структура гетероциклов **14**, **23** доказана методами ЯМР спектроскопии (^1H , ^{13}C , ^{15}N), включая двумерные методики (NOESY, COSY, HSQC, HMBC) (Рисунок 2).

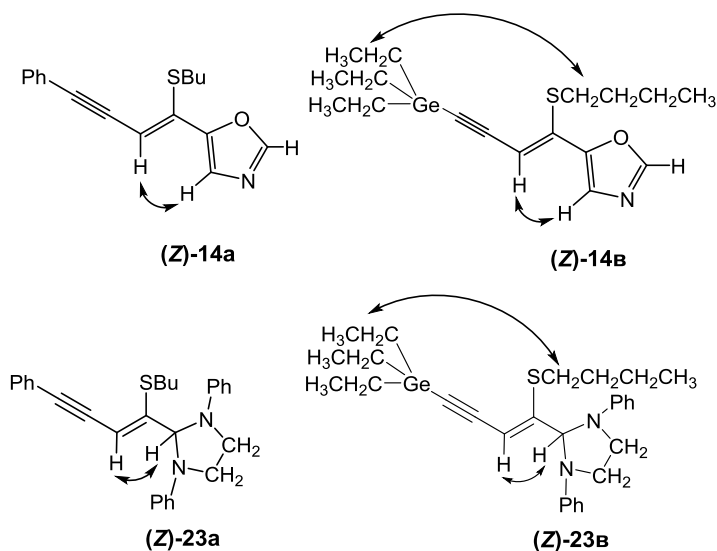


Рисунок 2. Основные NOESY корреляции в спектрах синтезированных соединений

Таким образом, неизвестные ранее 2-ен-4-инали впервые были синтезированы и использованы в качестве субстратов для направленного органического синтеза гетероциклических соединений ряда 1,3-оксазола, 1,3-имидазола, 1,4-оксазолидина и 1,4-имидазолидина. Следует отметить, что пятичленные азотсодержащие гетероциклы такого типа встречаются в природных объектах, обладают биологической активностью и используются в качестве реагентов, лигандов, лекарственных средств или их прекурсоров.

Выводы

1. Впервые изучены реакции замещенных пропиналей, 3-арил(гетарил)-2-алкокси(алкилтио)пропеналей и 2-алкилсульфанил-2-ен-4-иналей с тозилметилизоцианидом и с бинуклеофильными реагентами. Разработаны подходы к получению новых функционализированных производных оксазольного и имидазольного ряда.
2. Взаимодействие триметилсиллил-, триэтилгермил- или фенилпропиналя с тозилметилизоцианидом протекает селективно с участием альдегидной группы и через

промежуточные 5-алкинил-4-(*n*-толуолсульфонил)оксазолины приводит к 5-алкинилоксазолам. Показана легкость снятия триметилсилильной защиты в условиях реакции. На примере 5-триэтилгермилэтинил-4-(*n*-толуолсульфонил)оксазолина обнаружена возможность гидролитического раскрытия оксазолинового кольца с образованием функционализированного производного формамида - [2-гидрокси-1-[(4-метилфенил)сульфонил]-4-(триэтилгермил)бут-3-ин-1-ил]формамида.

3. Реакции 3-арил(гетарил)-2-алкокси(алкилтио)пропеналей с тозилметилизоцианидом селективно приводят к образованию ранее неизвестных 5-[3-арил(гетарил)-2-алкокси(алкилтио)винил]оксазолов с хорошими выходами.

4. Взаимодействие 2-алкокси- или 2-алкил(арил)сульфанил-3-арил(гетарил)замещенных пропеналей с первичными аминами и тозилметилизоцианидом протекает как двухстадийный одnoreакторный процесс с образованием новых представителей функционализированных имидазолов – 5-(2-алкокси-, 2-алкилсульфанил-, 2-арилсульфанилвинил)имидазолов.

5. Разработан метод получения ранее неизвестных 2-алкилсульфанил-2-ен-4-иналей на основе конденсации фенилпропиналя или триэтилгермилпропиналя с алкилсульфанилукусными альдегидами с использованием NaOH в ДМФА.

6. Разработаны подходы к получению гетероциклических соединений ряда оксазолидина, имидазолидина, оксазола, имидазола на основе реакций новых 2-ен-4-иналей с тозилметилизоцианидом, *N,O*- и *N,N*-бинуклеофилами.

Список публикаций аспиранта по итогам выполненной работы

1. Vchislo N.V. Synthesis of oxazolines and oxazoles by the reaction of propynals with tosylmethyl isocyanide / N.V. Vchislo, **V.G. Elshina (В.Г. Федосеева)**, V.V. Novokshonov, E.A. Verochkina, I.A. Ushakov, I.B. Rozentsveig // Mendeleev Commun. – 2019. – V. 29 – N. 6 – P. 651-652.

2. Verochkina E.A. Synthesis of new alkoxy/alkylthiovinylated oxazoles using tosylmethyl isocyanide / E.A. Verochkina, N.V. Vchislo, **V.G. Fedoseeva**, V.V. Novokshonov, L.I. Larina, I.B. Rozentsveig // Mendeleev Commun. – 2020. – V. 30 – N. 3 – P. 350-351;

3. Vchislo N.V. Novel capto-dative (Z,E)-2-(alkylthio)alk-2-en-4-ynals: synthesis and heterocyclization / N.V. Vchislo, **V.G. Fedoseeva**, E.A. Verochkina, L.I. Larina, E.V. Kondrashov, I.B. Rozentsveig // Mendeleev Commun. – 2021. – V. 31 – N. 6 – P. 856-858;

4. Vchislo N.V. One-pot, three-component cascade synthesis of new imidazoles by van Leusen reaction from 2-functionally substituted 2-alkenals, amines, and p-tosylmethylisocyanide / N.V. Vchislo, **V.G. Fedoseeva**, E.A. Verochkina, L.I. Larina // Polycycl. Aromat. Compd. – Published online: 28 Nov 2021. doi.org/10.1080/10406638.2021.2002375

5. Vchislo N.V. The reactions of p-tosylmethyl isocyanide with aldehydes in the synthesis of heterocyclic compounds: a review / N.V. Vchislo, **V.G. Fedoseeva**, E.A. Verochkina // Mini-Reviews in Org. Chem. – submitted date 13-Dec-2021. Per № BMS-MROC-2021-148. Published online: DOI: 10.2174/1570193X19999220523113243

6. Вчисло Н.В. Реакция 2-алкилтиозамещенных 2-пентен-4-иналей с N,N- и N,O-бинуклеофилами / Н.В. Вчисло, **В.Г. Федосеева**, Е.А. Верочкина, Л.И. Ларина // ЖОрХ. – 2022. – принято в печать.

7. Синтез имидазолов на основе реакции 2-алкилтио-3-арилпропеналей и тозилметилизонцинида / **В.Г. Федосеева**, Е.А. Верочкина, Н.В. Вчисло // Сборник тезисов докладов Школы-конференции молодых ученых с международным участием «VI Научные чтения, посвященные памяти академика А.Е. Фаворского» - Иркутск: ИрИХ СО РАН. - 2020. - С. 54.

8. Синтез 2-тиозамещённых ениналей методом альдольной конденсации / **В.Г. Федосеева**, Е.А. Верочкина, Н.В. Вчисло // X Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Перспективы переработки углеводородных и минеральных ресурсов» – Иркутск: Изд-во ИРННТУ, 2020. – С. 150-151.

9. Синтез 2-тиозамещённых ениналей и их производных / **В.Г. Федосеева**, Е.А. Верочкина, Н.В. Вчисло // Химические реактивы, реагенты и процессы малотоннажной химии: Материалы XXXIII Международной научно-технической конференции «Реактив-2020». – Уфа: Изд-во «Восточная печать», 2020. – С. 22-23.

10. Синтез и свойства 2-тиозамещённых 2-ен-4-иналей / **В.Г. Федосеева**, Е.А. Верочкина, Н.В. Вчисло // Материалы XXII Международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых имени выдающихся химиков Л.П. Кулёва и Н.М. Кижнера, посвященной 125-летию со дня основания Томского политехнического университета – Томск: Изд-во «Томский Политехнический Университет», 2020. – Т. 1 – С. 258.

Основные результаты получены с использованием материально-технической базы Байкальского аналитического центра коллективного пользования СО РАН.