

На правах рукописи

Чуканов Никита Владимирович

ТЕРМИЧЕСКИЕ И КИСЛОТНО-КАТАЛИЗИРУЕМЫЕ ПРЕВРАЩЕ-
НИЯ ГИДРИРОВАННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ИМИДАЗО[1,2-
b]ИЗОКСАЗОЛА

(02.00.03 - органическая химия)

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Новосибирск – 2009

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

- Научный руководитель:** доктор химических наук,
профессор Резников В.А.
- Официальные оппоненты:** доктор химических наук
доцент Колтунов К. Ю.
кандидат химических наук
Генаев А. М.
- Ведущая организация:** НИИ физической и органической
химии ЮФУ (г. Ростов-на-Дону)

Защита состоится « 25 » декабря 2009 года в 9¹⁵ часов на заседании диссертационного совета Д 003.049.01 при Новосибирском институте органической химии им. Н. Н. Ворожцова СО РАН по адресу 630090, г. Новосибирск, проспект акад. Лаврентьева, 9.

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

Автореферат разослан « » ноября 2009 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
д. х. н.

Петрова Т. Д.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Гетероциклические соединения являются объектом изучения химиков-органиков в первую очередь в связи с тем, что они обладают различной биологической активностью. Ещё один аспект химии гетероциклических соединений заключается в том, что они могут являться предшественниками других гетероциклов, а также, ациклических соединений. В этом смысле очень показательным примером являются производные 2,3-дигидроизоксазола, изучение возможных трансформаций которых начато в 60-х годах прошлого столетия и к настоящему времени показано, что они являются полезными исходными соединениями в синтезе представителей широкого класса органических соединений. Однако литературные данные об этих соединениях ограничены сведениями о производных 2,3-дигидроизоксазола, не содержащих гетероатомных заместителей. В то же время, подобные соединения могли бы, по-видимому, претерпевать превращения, которые не являются характерными (и известными) для изученных производных 2,3-дигидроизоксазола.

Одним из малоизученных классов производных 2,3-дигидроизоксазола являются гидрированные производные имидазо[1,2-*b*]изоксазола. Атом азота N1 в этих соединениях в составе имидазольного кольца можно рассматривать как гетероатомный заместитель в положении 3 изоксазолинового цикла, способный определять ряд особенностей в химических свойствах этих соединений. В частности, реакции 2,3-дигидроизоксазолов с кислотами практически неизвестны, в то же время, наличие нуклеофильного центра в гидрированных производных имидазо[1,2-*b*]изоксазола позволило бы ожидать протекания подобных реакций. Характерным направлением превращений 2,3-дигидроизоксазолов являются термические перегруппировки. Направление таких перегруппировок и строение продуктов в значительной степени зависят от природы заместителей и их взаимного расположения. В связи с этим, есть основания полагать, что гетероатомный заместитель у изоксазолинового цикла в составе молекулы гидрированных производных имидазо[1,2-*b*]изоксазола будет оказывать заметное влияние на направление таких перегруппировок.

Цель работы – изучение превращений производных 1,2,3,7а-тетрагидроимидазо[1,2-*b*]изоксазола и 3,7а-дигидроимидазо[1,2-*b*]изоксазола в кислой среде, определение продуктов и ключевых стадий процесса. Исследование внутримолекулярных термических перегруппировок производных 1,2,3,7а-тетрагидроимидазо[1,2-*b*]изоксазола и выявление их кинетических особенностей: влияние среды и заместителей на скорость процесса, а также изучение механизма перегруппировок с использованием квантово-химических расчётов. Изучение синтетических возможностей этих реакций.

Научная новизна и практическая значимость. В кислой среде, как было показано, производные как 1,2,3,7а-тетрагидроимидазо[1,2-*b*]изоксазола, так и 3,7а-дигидроимидазо[1,2-*b*]изоксазола превращаются в тризамещённые изоксазолы. Производные изоксазола образуются также при действии некоторых электрофильных реагентов – хлористого бензоила, эфирата трёхфтористого бора, брома. На первой стадии происходит протонирование (присоединение электрофила) по атому азота N1, после чего происходит разрыв связи C7а-N1, отщепление катионного фрагмента и образование тризамещённых изоксазолов.

Обнаруженный путь синтеза тризамещённых изоксазолов путём реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения алкинов к гетероциклическим нитронам ряда 4,5-дигидро-1*H*-имидазол-3-оксида и 4*H*-имидазол-3-оксида и последующего раскрытия образующихся циклоаддуктов в кислой среде отличается от традиционного, основанного на использовании реакции циклоприсоединения нитрилоксидов к алкенам, образованием единственного региоизомера.

При термоллизе производных 1,2,3,7*a*-тетрагидроимидазо[1,2-*b*]изоксазола протекают внутримолекулярные перегруппировки по двум направлениям: с образованием азометиновых илидов, либо с миграцией заместителя из положения 7*a* к атому азота N4. Первое направление включает, по-видимому, промежуточное образование ацилазиридина. Что касается второй перегруппировки, то на примере производных 1,2,3,7*a*-тетрагидроимидазо[1,2-*b*]изоксазола нами впервые продемонстрирована общность этого направления реакции, выделен ряд продуктов миграции заместителя и выявлены некоторые закономерности. Было показано, что в качестве мигрирующей группы может выступать ароматический заместитель или стирильная группа. Полученные данные позволили составить реакционные серии и выявить кинетические особенности этой перегруппировки с целью выявления механизма процесса.

Показано, что кинетическая кривая подчиняется уравнению первого порядка, что говорит о мономолекулярности процесса. Увеличение полярности растворителя заметно ускоряет процесс миграции заместителя. Этот факт свидетельствует о полярном переходном состоянии. Было показано, что скорость миграции ароматического заместителя заметно увеличивается при наличии π -донорных заместителей в кольце. Полученные экспериментальные данные наиболее адекватно объясняются согласованным механизмом для этой перегруппировки.

На основании того факта, что реакция ускоряется в полярных растворителях, был сделан вывод о том, что она протекает через полярное переходное состояние в котором частичный положительный заряд локализован на ароматическом фрагменте а отрицательный – на енолят-анионном фрагменте. π -Донорные заместители в ароматическом кольце стабилизируют частичный положительный заряд, снижая, тем самым активационный барьер реакции.

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

Совокупность экспериментальных данных и результатов расчётов позволила предложить модель согласованного процесса, не противоречащую экспериментальным фактам. Использование *ab initio* расчётов, а также выявленных закономерностей позволяет прогнозировать реакционную способность производных тетрагидроимидазо[1,2-*b*]изоксазола в плане миграции заместителя.

Апробация работы. Основные результаты обсуждены на Объединённом семинаре НИОХ СО РАН; отдельные части работы были представлены на Молодёжных научных конференциях по органической химии (Екатеринбург 2006, Москва 2006), на Международной конференции по органической химии (Санкт-Петербург 2008).

Публикации. Основной материал диссертации опубликован в 3 статьях и тезисах 3 докладов.

Объем и структура работы. Диссертация изложена на 113 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературных данных, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка цитируемой литературы (112 наименований). Работа содержит 65 схем, 15 таблиц и 9 рисунков.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

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

Первая глава является обзором литературным данных о реакционной способности производных 2,3-дигидроизоксазола.

Вторая глава - обсуждение полученных результатов, включает разделы: Взаимодействие производных 1,2,3,7а-тетрагидроимидазо[1,2-*b*]изоксазола с кислотами; Механизм реакции производных 1,2,3,7а-тетрагидроимидазо[1,2-*b*]изоксазола с кислотами; Взаимодействие производных 3,7а-дигидроимидазо[1,2-*b*]изоксазола с кислотами; Термически инициируемые перегруппировки; Механизмы термических перегруппировок.

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

1. Взаимодействие производных 1,2,3,7а-тетрагидроимидазо[1,2-*b*]изоксазола с кислотами.

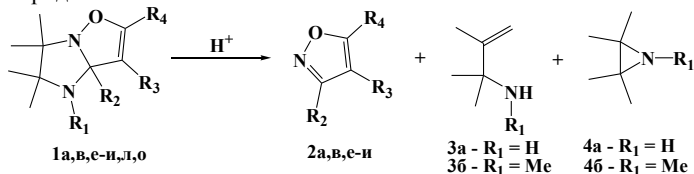
Таблица 1. Производные 7а-*R*-1,2,3,7а-тетрагидроимидазо[1,2-*b*]изоксазола 1.

	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
1а	H	Me	CO ₂ Me	CO ₂ Me
1б	H	<i>t</i> -Bu	CO ₂ Me	CO ₂ Me
1в	H	C ₆ H ₅	CO ₂ Me	CO ₂ Me
1г	H	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	CO ₂ Me	CO ₂ Me
1д	H	4-MeO-C ₆ H ₄	CO ₂ Me	CO ₂ Me
1е	H	4-Me ₂ N-C ₆ H ₄	CO ₂ Me	CO ₂ Me
1ж	H	C ₆ H ₅	CO ₂ Me	C ₆ H ₅
1з	H	4-MeO-C ₆ H ₄	CO ₂ Me	C ₆ H ₅
1и	H	Me	COMe	C ₆ H ₅
1к	H	CH=CH-C ₆ H ₅	CO ₂ Me	CO ₂ Me
1л	Me	C ₆ H ₅	CO ₂ Me	CO ₂ Me
1м	Me	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	CO ₂ Me	CO ₂ Me
1н	Me	4-MeO-C ₆ H ₄	CO ₂ Me	CO ₂ Me
1о	Me	C ₆ H ₅	CO ₂ Me	C ₆ H ₅
1п	H	4-Me ₂ N-C ₆ H ₄	CO ₂ Me	C ₆ H ₅
1р	H	4-Me ₂ N-C ₆ H ₄	COMe	C ₆ H ₅
1с	H	4-Me ₂ N-C ₆ H ₄	CN	C ₆ H ₅

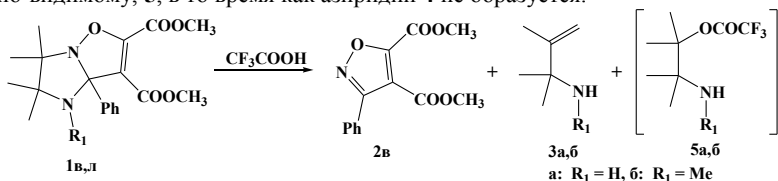
Отличительной чертой производных 2,2,3,3-тетраметил-7а-*R*-1,2,3,7а-тетрагидроимидазо[1,2-*b*]изоксазола **1** (табл. 1), является наличие атома азота N1 в качестве заместителя при 4-изоксазолиновом цикле. В связи с этим, протекание ре-

акций, например, электрофилов (протона и др. частиц) по этому атому было бы вполне ожидаемо.

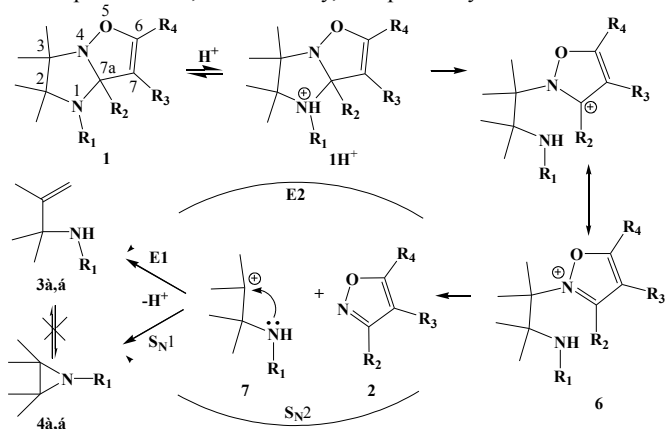
Показано, что при действии протонных кислот (*para*-толуолсульфокислоты, трифторуксусной кислоты) на **1**, происходит образование тризамещённых производных изоксазола **2** и смеси 1,1,2-триметилпроп-2-ениламина **3** и 2,2,3,3-тетраметил-азиридина **4**.



По данным спектров ЯМР ^1H реакционных смесей, соотношение азиридина **4** и амина **3** не изменяется во времени, причём это соотношение не отвечает положению термодинамического равновесия, поскольку зависит от структуры исходных циклоаддуктов **1**, при прочих равных условиях. При проведении реакции **1в,л** в трифторуксусной кислоте, наряду с изоксазолом **2в**, образуются амины **3** и, по-видимому, **5**, в то время как азиридин **4** не образуется.



Можно полагать, что на первой стадии происходит протонирование по атому азота N(1) исходного соединения **1**, приводящее к разрыву связи C(7a)–N(1) с образованием ароматического катиона **6**, достаточно устойчивого в условиях реакции. Так, в спектре ЯМР ^1H раствора **1а** и *para*-толуолсульфокислоты в дейтерометаноле наряду с сигналом протонов метильной группы C(7a)Me (1.76 м.д.) наблюдается сигнал протонов метильной группы при 2.62 м.д., который не исчезает в течение нескольких десятков часов и принадлежит, по-видимому, интермедиату **6а**.



На следующей стадии происходит отщепление изоксазола **2** (сигнал протонов метильной группы для **2a** $C(3)Me$ 2.46 м.д.) с образованием аминов **3** и **4**. Возможно протекание по трём путям: первый – образование третичного карбокатиона **7**, который может циклизироваться в азиридин **4** (S_N1) или образовать амин **3** ($E1$). Второй путь – согласованное элиминирование типа $E2$, приводящее к амину **3**. Третий путь – внутримолекулярное нуклеофильное S_N2 замещение аминокгруппой, приводящее исключительно к образованию азиридина **4**.

Таблица 2. Содержание аминов **3a,б**, **4a,б** и **5a,б** в реакционных смесях.

Реагент	Дейтерометанол – <i>para</i> -толуолсульфокислота		Трифторуксусная кислота	
	амин 3	азиридин 4	амин 3	амин 5
1в ($R_1 = H$)	70%	30%	45%	55%
1л ($R_1 = Me$)	17%	83%	32%	68%

Относительно высокое содержание амина **3** при переходе от метанольного раствора *para*-толуолсульфокислоты к трифторуксусной кислоте – значительно менее основной среде (табл. 2), свидетельствует против механизма $E2$. С другой стороны, отсутствие устойчивого к действию кислот азиридина **4** при проведении реакции в трифторуксусной кислоте, может свидетельствовать против внутримолекулярного нуклеофильного замещения в катионе **7** (S_N2). Введение заместителя R_1 к атому азота должно уменьшать его нуклеофильность в S_N2 процессе, снижая тем самым долю продукта **4**. В действительности, введение метильной группы, напротив, увеличивает содержание азиридина **4** в реакционной смеси примерно в 11 раз, что также свидетельствует против механизма S_N2 . Таким образом, наиболее вероятным представляется путь, ведущий через образование катиона **7**.

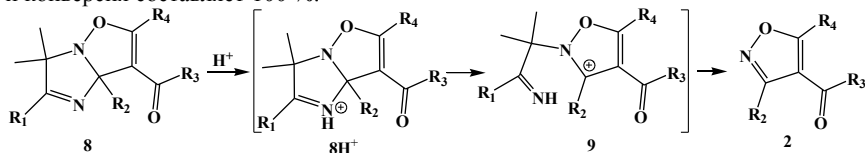
Показано, что взаимодействие циклоаддуктов **1** с другими электрофилами также приводит к расщеплению имидазолидинового цикла с образованием изоксазолов **2**. Так, при реакции **1л** с небольшим избытком эфирата трёхфтористого бора или хлористым бензоилом в безводном ДМСО при комнатной температуре, по данным спектров ЯМР 1H , образуется изоксазол **2в**. Реакция же с бензилхлоридом или метилйодидом в тех же условиях не происходит. Соответствующий изоксазол **2ж** также образуется при действии на циклоаддукт **2о** брома в хлороформе при $0\text{ }^\circ C$.

2. Взаимодействие производных 3,7а-дигидроимидазо[1,2-б]изоксазола с кислотами.

Использование обнаруженного превращения **1** в изоксазолы **2**, не смотря на высокие выходы и региоселективность процесса, ограничено малой доступностью производных 4,4,5,5-тетраметил-4,5-дигидро-1*H*-имидазол-3-оксида, реакцией которых с алкинами синтезируют исходные циклоаддукты **1**. В отличие от этого, 2,5-дизамещенные 4,4-диметил-4*H*-имидазол-3-оксиды являются значительно более доступными соединениями и могли бы выступить в качестве предшественников тех же самых производных изоксазола **2**, поскольку при взаимодействии с алкинами образуют циклоаддукты **8**.

Показано, что в присутствии *para*-толуолсульфокислоты в метанольном растворе соединения **8** также претерпевают расщепление имидазолидинового цикла

с образованием тризамещённых изоксазолов **2**. Согласно данным спектроскопии ЯМР реакционной смеси реакция протекает без каких-либо побочных процессов и конверсия составляет 100 %.



- R₁ R₂ R₃ R₄
8a Me Ph OMe CO₂Me
8b Ph Ph OMe CO₂Me
8в CN Ph OMe CO₂Me
8г Ph Ph Et OMe CO₂Me
8д Ph Ph Me Ph

Схема реакции, по-видимому, включает первоначальное протонирование атома азота N(1) и разрыв связи C(7a)–N(1) с образованием ароматического катиона **9**, который далее превращается в изоксазол **2**.

3.1. Термически инициируемые перегруппировки

Таблица 3. Термолиз производных 2,2,3,3-тетраметил-7a-R-1,2,3,7a-тетрагидро-имидазо[1,2-b] изоксазола **1**.

Реагент	Условия реакции			Продукт, выход, %		
	Растворитель	Температура, °С	Время, ч	11	12	13
1a	толуол	105	52	25	-	-
1б	толуол	105	20	79	-	-
1г	толуол	135	4	50	-	-
1в	толуол	110	79	20	-	-
	ДМСО	130	5	-	-	25
1д	толуол	131	2.5	22	-	-
	толуол	135	1.5	-	-	30
1е	бензол	80	2	-	-	88
1м	толуол	135	15	29	7	-
1л	толуол	105	79	-	78	-
1н	толуол	80	4	-	46	-
1к	бензол	80	37	-	-	50
1п	толуол	150	6	-	50	
1р	толуол	131	6.5	25	50	
1с	толуол	131	7.5	23	55	

Обнаружено, что при термолизе **1** происходит образование производных азометиновых илидов **11** (реакция I) и (или) продуктов миграции заместителя R₂ к атому азота N4 **12** (реакция II). Реакция II протекает только в случае ароматического заместителя или стирильной группы (R₂ = Ar, -CH=CH-Ph). В случае, если R₁ = H R₃ = R₄ = CO₂Me, соединения **12** способны претерпевать внутримолекулярную циклизацию с образованием продуктов **13** (табл 3). Строение продуктов перегруппировок доказано с привлечением спектроскопии ЯМР ¹H и ¹³C, ИК и УФ, а также данных рентгеноструктурного анализа.

Процесс образования соединений **12** (путь II) представляет собой миграцию заместителя R₂ из положения 7а в исходной структуре **1** к атому азота N4. Возможность миграции к атому азота N1 исключена, поскольку введение заместителя R₁ не препятствует протеканию реакции.

Таблица 6. Зависимость константы скорости k_{II} реакции II для **1в,д,е** от природы растворителя.

k _{II} , с ⁻¹	T, °C	R ₂	растворитель (ε)			
			CCl ₄ (2.28)	Толуол (2.38)	Ацетон (20.7)	ДМСО (49)
k _{II} ×10 ⁶	105	Ph	0.5±0.1	1.6±0.1	2.2±0.3	14.0±0.3
k _{II} ×10 ⁵	131	Ph	-	2.0±0.1	-	17±2
k _{II} ×10 ⁴	131	4-MeO-C ₆ H ₄	-	2.3±0.2	-	21±2
k _{II} ×10 ⁷	20	4-Me ₂ N-C ₆ H ₄	7.6±0.5	32±2	130±10	1000±100

Таблица 7. Зависимость константы скорости k_{II} реакции II от заместителей R₁ и R₂ при различной температуре для **1в,д,е,к-н** в толуоле.

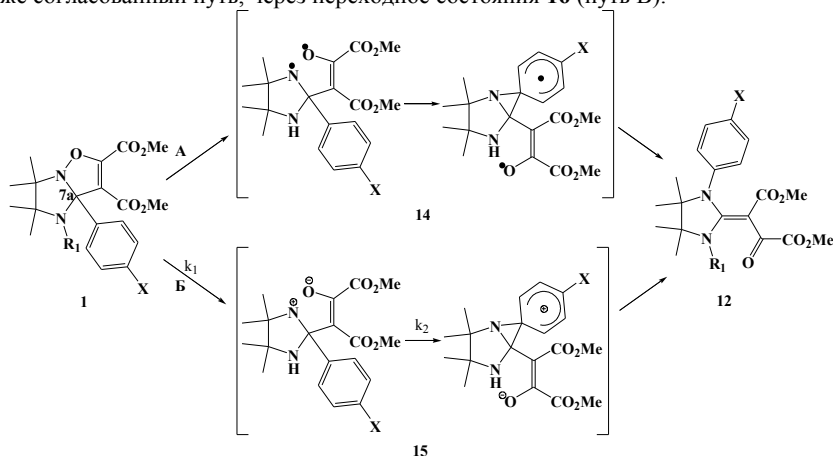
	T, K	k _{II} , с ⁻¹	ΔG [#] ₂₉₈ , ккал/моль	k _{II} (298)*, с ⁻¹
1в	378	1.6±0.1×10 ⁻⁶	32.1**	2.5×10 ⁻¹¹
	394	7.4±0.2×10 ⁻⁶		
	404	2.0±0.1×10 ⁻⁵		
	413	4.6±0.2×10 ⁻⁵		
	423	9.7±0.7×10 ⁻⁵		
1д	358	3.6±0.1×10 ⁻⁶	29.4	2.1×10 ⁻⁹
	378	2.0±0.2×10 ⁻⁵		
	404	2.3±0.2×10 ⁻⁴		
1е***	293	3.2±0.2×10 ⁻⁶	24.6	5.6×10 ⁻⁶
	333	1.9±0.1×10 ⁻⁴		
	353	1.1±0.1×10 ⁻³		
1к	358	9.5±0.5×10 ⁻⁶	29.0	4.2×10 ⁻⁹
	378	6.7±0.7×10 ⁻⁵		
	404	7.4±0.2×10 ⁻⁴		
1м	378	1.4±0.1×10 ⁻⁶	32.1	2.5×10 ⁻¹¹
	404	2.0±0.2×10 ⁻⁵		
	423	1.1±0.1×10 ⁻⁴		
1л	358	2.3±0.1×10 ⁻⁶	29.9	9.4×10 ⁻¹⁰
	378	3.9±0.2×10 ⁻⁵		
	404	4.9±0.5×10 ⁻⁴		
1н	333	4.3±0.2×10 ⁻⁶	27.6	4.2×10 ⁻⁸
	353	3.7±0.2×10 ⁻⁵		
	378	4.8±0.2×10 ⁻⁴		

* константы скорости приведённые к температуре 298 К; **ΔH[#]₂₉₈ = 30.8 ккал/моль, ΔS[#]₂₉₈ = -4.4 кал/моль×К; ***в дейтеротолуоле

Показано, что с ростом полярности растворителя скорость этой перегруппировки заметно увеличивается, что может служить указанием на высокую полярность переходного состояния этого процесса (табл. 6).

Обнаружено, что заместители R_1 , R_2 оказывают большое влияние на константу скорости реакции. Значения энергий Гиббса (ΔG^\ddagger_{298}), энтальпий (ΔH^\ddagger_{298}) и энтропий (ΔS^\ddagger_{298}) активации вычислены по уравнению Эйринга [$\ln k = \ln(kT/h) - (\Delta G^\ddagger_{298}/RT)$]. Установлено, что увеличение π -донорной способности заместителя R_2 способствует его миграции и наоборот – её снижение замедляет реакцию. Активационный барьер для миграции стирильной группы ($R_2 = -CH=C-Ph$, **1к**) находящейся в положении **7a**, на 3 ккал/моль меньше, чем для фенильной ($R_2 = Ph$, **1в**) (табл. 7). Введение метильной группы к атому азота $N1$ $R_1 = Me$ (**1л,н**), снижает активационный барьер примерно на 2 ккал/моль по сравнению с N -незамещёнными соединениями (**1в,д**) $R_1 = H$.

Можно предложить три наиболее вероятных варианта механизма перегруппировки: несогласованный процесс, протекающий либо через бирадикальный интермедиат **14** (путь А), либо через цвиттер-ионный интермедиат **15** (путь Б) а также согласованный путь, через переходные состояния **16** (путь В).



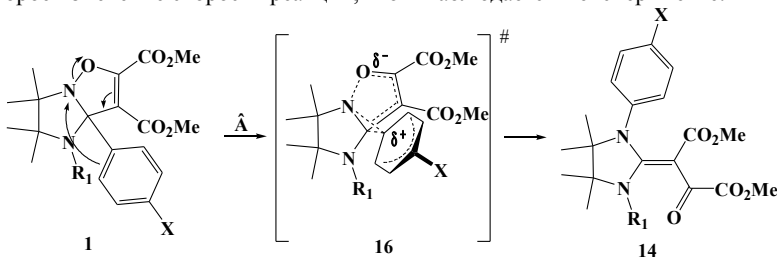
Путь А представляется маловероятным поскольку, полярность растворителя, как правило, не оказывает существенного влияния на радикальные реакции. Кроме того, любые заместители, находящиеся в *para*-положении фенильного фрагмента R_2 , должны облегчать процесс образования бирадикального интермедиата **14**, что не согласуется с экспериментальными данными.

Учитывая, что в спектре ЯМР 1H реакционных смесей не наблюдаются сигналы интермедиата **15**, для оценки возможности протекания реакции по цвиттер-ионному механизму (путь Б), необходимо проанализировать два граничных варианта: лимитирующая стадия – гетеролитический разрыв связи N-O (k_1) с образованием **15**, и лимитирующая стадия – миграция заместителя (k_2). В первом случае ($k_1 < k_2$) не должно наблюдаться заметного π -донорного влияния заместителя R_2 на скорость реакции, что противоречит данным эксперимента (табл. 6). В том случае, если бы лимитирующей была вторая стадия, она представляла бы собой реакцию ароматического электрофильного замещения (электрофильного аминирования). Сравнительно невысокие значения $\rho \sim -2 - -3$ по сравнению с известными чувствительностями реакций электрофильного замещения в ароматическом

ряду ($\rho \sim -6$ – -12) свидетельствует о том, что переходное состояние является более ранним, чем в обычных реакциях электрофильного замещения и о меньшей степени переноса положительного заряда на « σ -комплекс». Следует отметить, что в случае образования интермедиата **15** в качестве конкурентного процесса могло происходить образование ацилазиридинов **10**, и в этом случае скорость реакции образования последних зависела бы от полярности растворителя, что противоречит экспериментальным данным, представленными выше.

Наиболее вероятным для реакции II представляется одностадийный процесс, протекающий через переходное состояние **16**. Обратим внимание на то, что переходное состояние **16** более полярно, чем исходное соединение **1**. Положительный заряд делокализован на атомах N4, C7a и ароматическом кольце, а отрицательный - эффективно делокализован по π -системе «уходящей группы» в активированном комплексе **16**.

Хотя скорость согласованных процессов зачастую не чувствительна к природе растворителя, при полярном переходном состоянии **16**, вполне возможно некоторое изменение скорости реакции, что и наблюдается в эксперименте.



Приведённые по формуле Эйринга к 25 °С константы скорости миграции в ряду N-незамещённых ($R_1 = H$) и N-метилзамещённых ($R_1 = Me$) соединений **1** представлены в таблице 7. Обнаружено, что влияние заместителя X в *para*-положении фенильного кольца коррелирует с электрофильными константами Гаммета σ^+ . Чувствительности реакции в двух реакционных сериях составили -3.2 ($R_1 = H$) и -2.3 ($R_1 = Me$) соответственно (рис. 1).

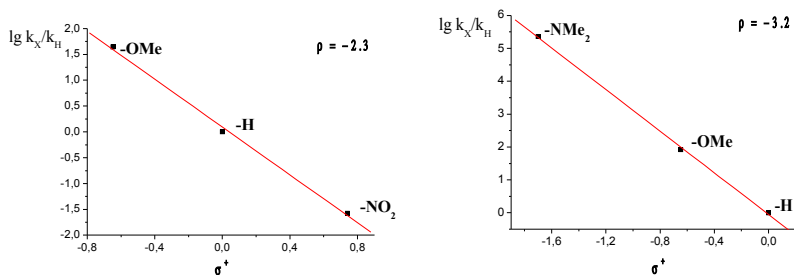
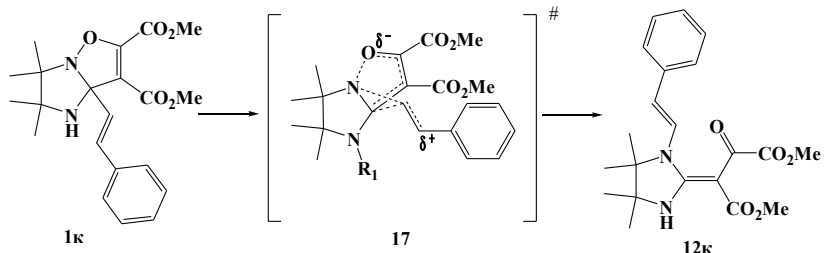


Рис. 1

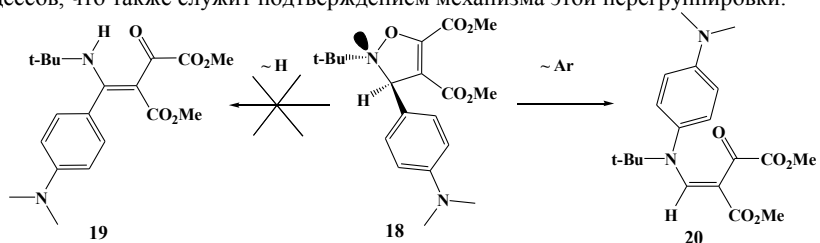
Таким образом, с позиции полярного переходного состояния может быть объяснено влияние заместителя R_2 : π -доноры, стабилизируют σ -комплекс в переходном состоянии, снижая энергию активации и увеличивая скорость реакции.



При миграции стирильной группы, в переходном состоянии должен образовываться аналог бензильного катиона **17**, что, очевидно, уменьшает энергетический барьер реакции, по сравнению с процессами, связанными с образованием σ -комплекса **16** при $R_2 = \text{Ph}$, поскольку в этом случае не происходит нарушение ароматической системы в составе мигрирующей группы, а делокализация заряда остается достаточно эффективной. С этим, очевидно, связано наблюдаемое заметное увеличение скорости миграции в случае **1к** по сравнению с **1в**.

Показано, что заместители R_3, R_4 в положениях 6,7 в молекуле **1** также оказывают влияние на энергетику переходного состояния (и скорость реакции): электроноакцепторные группы в данном случае стабилизируют частичный отрицательный заряд в переходном состоянии и ускоряют реакцию. В случае соединения **1п**, у которого в положении 6 находится менее электроноакцепторный заместитель – фенильная группа ($R_4 = \text{Ph}$), изомеризация протекает медленней примерно на три порядка по сравнению с соединением **1е** ($R_4 = \text{CO}_2\text{Me}$). Более акцепторные заместители в положении 7 в соединениях **1п,с** ($R_3 = \text{COMe}, \text{CN}$) напротив ускоряют перегруппировку в 2-3 раза по сравнению с **1п** ($R_3 = \text{CO}_2\text{Me}$).

Показано, что необходимым условием для протекания перегруппировки, является *сис*-расположение мигранта и неподелённой пары атома азота, к которой происходит миграция. Так, в соединении **18** этому условию, в силу стерических препятствий, удовлетворяет только ароматический заместитель. Атом водорода, так же являющийся хорошим мигрантом, находится с противоположной стороны. При термоллизе **18** происходит образование продукта миграции ароматического заместителя **20**, но не наблюдается образования **19** – продукта миграции атома водорода. Такая стереоселективность характерна для согласованных процессов, что также служит подтверждением механизма этой перегруппировки.



Для объяснения наблюдаемых особенностей миграции заместителя и детального рассмотрения механизма, построена квантово-механическая модель этого процесса. Проведённые *DFT* расчёты в приближении PBE в базисе 3z, позволили построить энергетическую поверхность реакции в координатах разрывающейся связи

N-O (r) и валентного угла R_2 -C-N (L) (рис 2). За ноль приняты соответственно длина связи $r(N-O)$ и угол $L(R_2-C-N)$ в исходном соединении **1**.

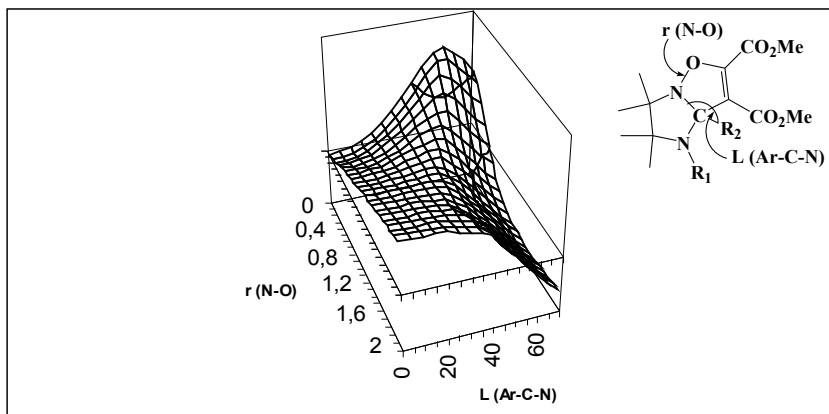


Рис. 2

Отсутствие локальных минимумов на энергетической поверхности свидетельствует о том, что в газовой фазе наиболее энергетически выгодным является согласованный путь (рис. 2). Это, в частности, ставит под сомнение возможность образования цвиттер-ионного интермедиата **15** на пути к продуктам миграции заместителя **12**.

Таблица 8. Величины расчётных активационных барьеров ΔG_{298}^\ddagger , свободных энергий реакций ΔG_{298}° и геометрические характеристики Δr , ΔL переходных состояний для перегруппировок **1в-е,к-н**.

R_2	ΔG_{298}^\ddagger , ккал/моль	Δr (N-O) (Å)	ΔL (Ar-C-N)	ΔG_{298}° , ккал/моль
1г	24.60	0.953	32.443	-47.76
1в	22.58	0.960	32.052	-48.20
1д	20.26	0.964	31.514	-48.09
1е	16.90	0.966	30.14	-48.57
1к	17.74	-	-	-50.38
1м	21.58	0.932	30.051	-48.55
1л	19.61	0.930	29.617	-47.87
1н	17.34	0.926	28.898	-51.06

С использованием стандартных расчётных методик, определено строение ряда переходных состояний для **1в-е,к-н** (рис 3). Геометрические характеристики переходных состояний, а также величины расчётных активационных барьеров (ΔG_{298}^\ddagger), вычисленные с учётом первого колебательного уровня, и свободных энергий реакций (ΔG_{298}°) представлены в таблице 8.

Значения ΔG_{298}° свидетельствуют о большой термодинамической выгодности, и, следовательно, необратимости этого процесса. Согласно постулату Хэммонда, экзотермические реакции протекают через ранние переходные состояния, что находится в соответствии с предложенной выше моделью.

Сопоставление расчётных и экспериментальных значений ΔG_{298}^\ddagger демонстрирует хорошее количественное соответствие этих величин в рядах N-незамещённых **1в,д,е,к** и N-метилзамещённых **1л-н** (рис. 4). Однако разница между значениями ΔG_{298}^\ddagger в расчётах и эксперименте достигает 10 ккал/моль, что может быть объяснено отсутствием в расчётах учёта заметного влияния растворителя, которое наблюдается экспериментально. Расчётное значение чувствительности реакции ρ (рассчитанные по формуле $\rho = [(\Delta G_{298}^\ddagger)_X - (\Delta G_{298}^\ddagger)_H] / [2.303 \times \sigma^+]$) имеет невысокое значение и составляет в рассматриваемых нами двух реакционных сериях – 1.4 ($R_1 = H$) и –1.3 ($R_1 = Me$), в то время как экспериментально оценённые значения ρ составляют –3.2 и –2.3 соответственно. Последний факт свидетельствует о том, что расчёт предсказывает более раннее переходное состояние, с меньшей степенью разделения зарядов и, как следствие, меньшей чувствительностью, чем наблюдается в эксперименте. Кроме того, для обеих серий расчёт даёт очень близкие величины чувствительностей, в то время как в случае перегруппировок **1** при $R_1 = H$ ρ имеет заметно большую величину.

Общая картина, позволяет говорить о корректности предложенной квантово-механической модели и возможности использовать её для количественной оценки экспериментальных данных в рамках отдельных реакционных серий.

Особенностью структуры переходного состояния, согласно расчётным данным, является непропорциональная «удлинённость» разрывающейся C(7a)-C(i)

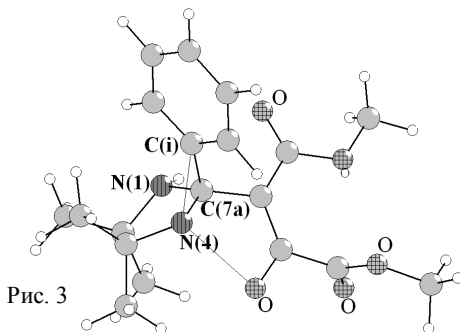


Рис. 3

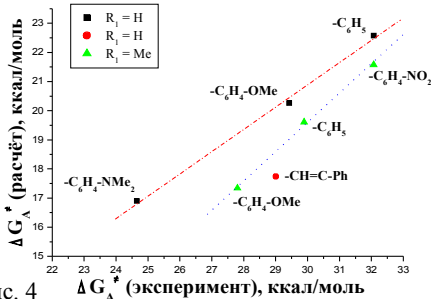


Рис. 4

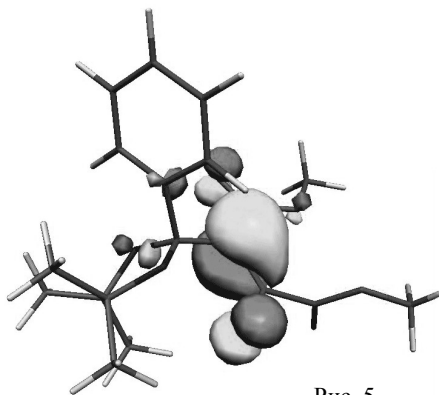


Рис. 5

(1.669 Å) и образующейся C(i)-N(4) (1.940 Å) связей (рис. 3). Для sp^3 -гибридных центров характерные длины этих связей составляют соответственно 1.537 Å и 1.472 Å. Таким образом, переходные состояния для реакций II можно рассматривать как σ -комплекс на ранней стадии его формирования.

Рассчитанный активационный барьер для N-метилированных производных **1л-н** в среднем на 3 ккал/моль меньше, чем для соответствующих N-незамещённых соединений **1в-д** (табл. 8). Этот результат находится в соответствии с наблюдаемым эффектом этого заместителя (табл. 7). Объяснение такого ускорения процесса миграции при введении метильной группы может быть получено при рассмотрении граничных орбиталей переходного состояния. *DFT* расчёты показывают, что электронная пара атома азота N1 вносит существенный вклад в ВЗМО переходного состояния (рис. 5) и тем самым оказывает стабилизирующее действие. Введение метильного заместителя R₁ увеличивает электронодонорную способность атома азота N-1, приводя к наблюдаемому ускорению реакции.

ВЫВОДЫ

1. Показано, что в кислой среде происходит расщепление имидазолидинового цикла в составе молекулы производных 7a-R-1,2,3,7a-тетрагидроимидазо[1,2-b]изоксазола приводящее к образованию тризамещённых изоксазолов. На основании данных о влиянии среды и структуры субстрата на состав реакционных смесей предложен аргументированный механизм, включающий первоначальное кислотно-катализируемое элиминирование (E1).

2. Продемонстрирована возможность синтеза тризамещённых изоксазолов исходя из производных 3,7a-дигидроимидазо[1,2-b]изоксазола путём кислотно-катализируемого расщепления имидазолидинового цикла.

3. Обнаружено, что производные 1,2,3,7a-тетрагидроимидазо[1,2-b]изоксазола претерпевают термически инициируемые перегруппировки в двух направлениях. Продуктами одной перегруппировки являются азометиновые илиды – производные 4,5-дигидро-1*H*-имидазола, а другой – продукты миграции заместителя – производные имидазолидина, либо метил 2,3,5,6-тетрагидро-1*H*-пироло[1,2-a]имидазол-7-карбоксилата.

4. Определено влияние полярности растворителя и структурных факторов, на скорости наблюдаемых конкурентных процессов. Выявлены факторы, ускоряющие процесс миграции заместителя:

- а) увеличение полярности растворителя ускоряет процесс миграции заместителя;
- б) влияние заместителя в ароматическом кольце на скорость его миграции коррелирует с электрофильными константами Гаммета;
- в) введение метильной группы к атому азота N1 значительно увеличивает скорость перегруппировки.

5. На основании совокупности экспериментальных данных и результатов *DFT* расчётов, проведённых в базе 3z, для перегруппировки, связанной с миграцией заместителя и образованием производных имидазолидина, предложена модель согласованного процесса, имеющего полярное переходное состояние. Эта модель позволяет дать объяснение основным особенностям процесса, а также прогнозировать поведение структурно близких производных 2,3-дигидроизоксазола в отношении термически инициируемых перегруппировок.

Основное содержание диссертации изложено в следующих публикациях:

1. Чуканов Н.В., Попов С.А., Романенко Г.В., Резников В.А. Превращение производных 1,2,3,7а-тетрагидроимидазо[1,2-б]изоксазола в изоксазолы // Известия АН Сер. Хим., – 2007. – № 6 – С. 1382-1387.

2. Чуканов Н.В., Морозов Д.А., Казанцев М.С., Попов С.А., Григорьев И.А., Резников В.А. Превращение производных 3,7а-дигидроимидазо[1,2-б]изоксазола в изоксазолы // Бутлеровские сообщения, – 2007. – Т.11. №2. – С. 7-11.

3. Chukanov N.V., Popov S.A., Romanenko G.V., Reznikov V.A. The unusual thermal transformations of the dimethyl 2,2,3,3-tetramethyl-7a-R-1,2,3,7a-tetrahydro-imidazo[1,2-b]isoxazole-6,7-dicarboxylate derivatives // Tetrahedron – 2008. – V. 64 – N 31. – P. 7432-7436.

Результаты диссертации доложены на международных и отечественных конференциях:

4. Чуканов Н. В. Перегруппировки в ряду производных 2,2,3,3-тетраметил-7а-*R*-1,2,3,7а-тетрагидроимидазо[1,2-*b*]изоксазола // Материалы международной конференции молодых учёных по фундаментальным наукам «Ломоносов 2006» – Москва, 2006 – «Химия» т.2, С. 201.

5. Чуканов Н. В. Перегруппировки в ряду производных 2,2,3,3-тетраметил-7а-*R*-1,2,3,7а-тетрагидроимидазо[1,2-*b*]изоксазола // Тезисы докладов XVI Российской молодёжной научной конференции «Проблемы теоретической и экспериментальной химии» – Екатеринбург, 2006 – С. 287.

6. Чуканов Н. В., Попов С. А., Романенко Г. В., Резников В. А. Необычные перегруппировки в ряду производных 2,2,3,3-тетраметил-7а-*R*-1,2,3,7а-тетрагидроимидазо[1,2-*b*]изоксазола // Материалы международной конференции по органической химии «Химия соединений с кратными углерод-углеродными связями» – Санкт-Петербург, 2008 – С. 175-176.

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

Отпечатано на ротапринтере Новосибирского института органической химии
им. Н.Н. Ворожцова СО РАН
630090 Новосибирск 90, пр. ак. Лаврентьева