

УДК 547.781.1

Статья посвящается юбилею академика РАН Ирины Петровны Белецкой

КАТАЛИЗИРУЕМОЕ Ag(I) ГИДРОАМИНИРОВАНИЕ
3-БУТОКСИПРОПИНА ИМИДАЗОЛОМ[§]© 2023 г. Л. А. Грищенко¹, Л. Н. Паршина¹, академик РАН Б. А. Трофимов^{1,*}

Поступило 01.07.2022 г.

После доработки 06.10.2022 г.

Принято к публикации 14.10.2022 г.

Показано, что имидазол присоединяется к тройной связи 3-бутоксипропина под действием каталитических количеств (5 мол. %) солей серебра с образованием смеси α - и β -изомеров: 1-(3-бутоксипроп-1-ен-2-ил)-имидазола и 1-[(Z)-3-бутоксипроп-1-ен-1-ил]-имидазола.

Ключевые слова: алкенилимидазолы, винилирование, алкины, Ag(I)-катализ

DOI: 10.31857/S2686953522600428, **EDN:** EVWYBK

ВВЕДЕНИЕ

Неослабевающий интерес к алкенилимидазолам — продуктам присоединения жизненно важного азотистого гетероцикла к алкинам — обусловлен их разнообразной биологической активностью [1–3], широким применением в органическом синтезе [4–6] и координационной химии [7–9]. В свою очередь, металлокомплексы на основе алкенилимидазолов зачастую обладают мощной биологической, прежде всего, антигипоксической активностью [7–9].

Впервые о прямом винилировании имидазолов ацетиленом сообщалось Реппе [10]. Процесс осуществлялся в диоксане под давлением ацетилена в присутствии гидроксида калия. В настоящее время алкенилимидазолы получают обычно реакцией имидазолов с ацетиленами в сверхосновных средах, таких как гидроксиды калия [11–14] или цезия [12, 14], карбонаты этих металлов [13] или фосфат калия [12, 13] в диметилсульфоксиде (ДМСО). Перечень вовлеченных в эти реакции ацетиленов включает в основном разнообразные арилацетилены [12–14], а также 3-этинилтиофен [12]. В отношении алифатических ацетиленов в

работах [13, 14] приводятся примеры неудавшихся реакций имидазола и 2-метилимидазола с октином и гексином соответственно. До сих пор известна только одна работа [11], в которой в системе КОН–ДМСО осуществлено успешное гидроаминирование пропина (метилацетилена) имидазолом и его 2-метилпроизводным, приводящее к образованию *N*-изопропенил- и 2-метил-*N*-изопропенилимидазолов.

Альтернативой основно-каталитическому гидроаминированию ацетиленов может стать активация тройной связи соединениями переходных металлов (золота, серебра, меди) с последующим присоединением гетероцикла. Можно было ожидать, что замена оснований на соединения переходных металлов позволит также минимизировать нежелательную прототропную изомеризацию 3-алкоксипропинов (пропаргиловых эфиров) в соответствующие аллены, с особой легкостью протекающую в присутствии сверхоснований [15]. Среди различных каталитических систем наибольшую популярность в реакциях гидроаминирования алкинов приобрели соединения золота [16]. Использование Au(I) в качестве катализатора позволило успешно провести реакцию алкинов как с первичными аминами, так и с некоторыми азотистыми гетероциклами (пиразол, триазол) [16, 17]. В то же время данные об участии имидазолов в этих процессах ограничиваются публикациями о реакциях имидазолов с интернальным октином в присутствии сложной каталитической системы $[\{Au(IPr)\}_2(\mu-OH)][BF_4]$ и NBu_4OTf (выход 21%) [17] или с пропаргиловым эфиром природного полисахарида арабиногалак-

[§] Работа представлена в тематический выпуск “Азотсодержащие гетероциклы: синтез, реакционная способность и применение”.

¹Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского
Сибирского отделения Российской академии наук,
664033 Иркутск, Россия

*E-mail: boris_trofimov@iriokh.irk.ru

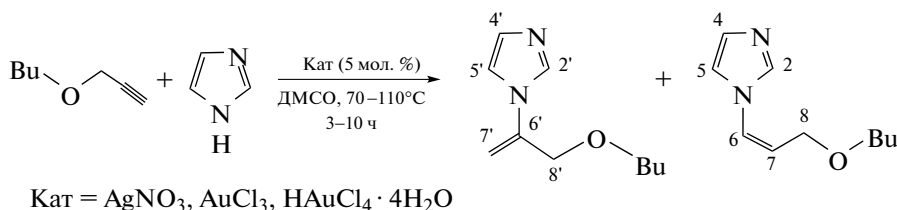


Схема 1. Алкенилирование имидазола 3-бутоксипропином.

тана (выход до 97%) под действием доступной золотохлористоводородной кислоты [18]. Хотя соединения серебра намного дешевле и доступнее соединений золота, они значительно менее исследованы в качестве катализаторов гидроаминирования ацетиленов [19], причем о реакциях ацетиленов с имидазолами в присутствии соединений Ag(I), по нашим сведениям, не сообщалось.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В данной работе с целью проверки возможности использования соединений серебра (I) в реакции гидроаминирования функциональных ацетиленов имидазольными гетероциклами исследована реакция имидазола с 3-бутоксипропином (схема 1) в присутствии AgNO₃. Проведено также сравнение каталитической активности AgNO₃ и соединений золота (H[AuCl₄] · 4H₂O, AuCl₃).

Эксперименты показали, что при взаимодействии имидазола с 3-бутоксипропином в присутствии соединений серебра (I) (AgNO₃) или золота (III) (H[AuCl₄] · 4H₂O, AuCl₃) (ДМСО, 70–110°C, 3–15 ч) образуется смесь изомеров — 1-(3-бутоксипроп-1-ен-2-ил)-*N*-имидазол и 1-[(*Z*)-3-бутоксипроп-1-ен-1-ил]-*N*-имидазол — с выходом 30–57%. Как скорость реакции, так и соотношение изомеров в составе образующейся смеси зависят от природы используемых катализаторов. Лучшие результаты (препаративный выход 57%) достигнуты при нагревании смеси реагентов (108–110°C) в течение 3 ч в присутствии AgNO₃ при концентрации ацетилена 5 моль л⁻¹. Увеличение продолжительности реакции до 10 ч приводит к снижению выхода до 39%, вероятно, вследствие побочных процессов полимеризации алкенилимидазолов. Уменьшение температуры до 70–90°C, как и концентрации 3-бутоксипропина до 1 моль л⁻¹, сопровождается заметным снижением скорости процесса.

Соединения золота (H[AuCl₄] · 4H₂O, AuCl₃) проявляют меньшую каталитическую активность. В сравнимых условиях (108–110°C, 5 мол. % катализатора) 91–94% конверсия 3-бутоксипропина достигается в течение 10 ч. Выход смеси алкенилимидазолов при этом не превышает 37–40%.

В отсутствие катализаторов реакция не протекает (на основании данных ИК- и ЯМР-спектроскопии).

Соотношение изомеров в продуктах составляет 2.5 : 1 (с преобладанием 1-(3-бутоксипроп-1-ен-2-ил)-имидазола) при использовании нитрата серебра и сдвигается к соотношению 1 : 1 в реакции, катализируемой соединениями золота.

Структура соединений подтверждена методами ИК-, ¹H и ¹³C ЯМР-спектроскопии. В ИК-спектрах выделенных продуктов, по сравнению со спектрами исходных соединений, отмечаются отсутствие полос колебаний NH-имидазольного цикла (3125–2614 см⁻¹) и C≡CH-групп (3103, 2116 см⁻¹) 3-бутоксипропина и появление полосы колебаний алкенильного (CH=CH, C=CH₂) фрагмента (1656 см⁻¹).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ¹H, ¹³C ЯМР регистрировали на спектрометрах Bruker DPX-400 и Bruker AV-400 (400.13, 100.62 МГц соответственно) (“Bruker”, США) в CDCl₃, внутренний стандарт — ГМДС (¹H) и остаточный CHCl₃ (¹³C). Контроль за ходом реакции осуществляли методом ¹H ЯМР-спектроскопии. ИК-спектры записаны на спектрометре Varian 3100 FT-IR (США) в тонком слое. Элементный анализ выполнен на анализаторе Series Thermo Flash EA 1112 CHN (Thermo Finnigan, Италия).

Синтез 3-бутоксипропина. К раствору NaOH (20.0 г, 500.0 ммоль), бутанола (8.8 г, 100 ммоль) и триэтилбензиламмоний хлорида (0.42 г, 1.8 ммоль) в 20.0 мл воды при непрерывном перемешивании при температуре 10–15°C по каплям был добавлен пропаргилбромид (23.8 г, 200.0 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 10 ч при комнатной температуре, добавляли 5 мл H₂O, охлаждали до 0–5°C и нейтрализовали 10%-м раствором HCl. Органический слой отделяли, промывали водой и сушили над Na₂SO₄. Полученный эфир очищали перегонкой при пониженном давлении. Получили бесцветный маслообразный продукт, выход 9.6 г (86%). ¹H ЯМР (CDCl₃, δ, м. д.): 0.86 (т, 3H, Me, *J* 8.0 Гц), 1.29–1.35 (м,

2H, $\text{CH}_2\text{—Me}$), 1.45–1.53 (м, 2H, CH_2), 2.43 (т, 1H, $\equiv\text{CH}$, J 4.0 Гц), 3.44 (т, 2H, $\text{CH}_2\text{—O}$, J 8.0 Гц), 4.05 (д, 2H, $\text{CH}_2\text{—C}\equiv$, J 4.0 Гц).

Реакция имидазола с 3-бутоксипропином. Раствор 3-бутоксипропина (0.163 г, 1.5 ммоль), AgNO_3 (0.013 г, 0.077 ммоль, 5 мол. % по отношению к $\text{—C}\equiv\text{CH}$) и имидазола (0.117 г, 1.7 ммоль) в ДМСО (0.30 мл) перемешивали в течение 3 ч при температуре 110–112°C. После охлаждения до комнатной температуры растворитель отгоняли в вакууме. Продукт выделяли из полученной смеси колоночной хроматографией (Al_2O_3 , элюент — хлороформ : бензол : этанол = 20 : 4 : 1). Получили смесь региоизомеров: 1-(3-бутоксипроп-1-ен-2-ил)-имидазола (Марковниковский аддукт) и 1-[(*Z*)-3-бутоксипроп-1-ен-1-ил]-имидазола (анти-Марковниковский аддукт) (соотношение изомеров 2.5 : 1 соответственно). Маслообразный продукт желтого цвета, выход 0.15 г (57%). ^1H ЯМР (CDCl_3 , δ , м. д.): 0.93 (т, 3H, Me, J 8.0 Гц), 1.31–1.40 (м, 2H, $\text{CH}_2\text{—Me}$), 1.52–1.59 (м, 2H, CH_2), 3.48 (т, 2H, $\text{CH}_2\text{—O}$, J 8.0 Гц), 4.28 (с, 2H, H-8'), 5.26, 5.02 (с, 1H, H-7'), 7.07 (с, 1H, H-4'), 7.19 (с, 1H, H-5'), 7.82 (с, 1H, H-2'). ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , δ , м. д.): 13.7 (Me), 19.2 ($\text{CH}_2\text{—Me}$), 31.6 (CH_2), 70.1 (C-8'), 70.6 (C-10'), 104.9 ($\text{CH}_2\equiv$), 120.0 (C-5'), 129.6 (C-4'), 135.4 (C-2') — Марковниковский аддукт. ^1H ЯМР (CDCl_3 , δ , м. д.): 0.90 (м, 3H, Me, J 8.0 Гц), 1.31–1.40 (м, 2H, $\text{CH}_2\text{—Me}$), 1.52–1.59 (м, 2H, CH_2), 3.46 (т, 2H, $\text{CH}_2\text{—O}$, J 8.0 Гц), 4.09 (д, 2H, $\text{CH}_2\text{—8}$, J 8.0 Гц), 5.61 (дд, 1H, H-7, J 8.0, 4.0 Гц), 6.75 (д, 1H, H-6, J 8.0 Гц), 7.03 (с, 1H, H-4), 7.09 (с, 1H, H-5), 7.59 (с, 1H, H-2). ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , δ , м. д.): 13.7 (Me), 19.2 ($\text{CH}_2\text{—Me}$), 31.6 (CH_2), 65.0 (C-8), 70.1, ($\text{CH}_2\text{—O}$), 116.9 (C-7), 119.2 (C-5), 124.9 (C-6), 137.4 (C-5), 139.0 (C-2) — анти-Марковниковский аддукт (*Z*-изомер). Найдено, %: C, 66.35; H, 8.89; N, 15.21. Вычислено для $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$, %: C, 66.63; H, 8.95; N, 15.54.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, на примере присоединения имидазола к 3-бутоксипропину в присутствии нитрата серебра, впервые показана возможность гидроаминирования пропаргиловых эфиров, избегая их изомеризации в аллены, а также применимость катализа катионами серебра для реализации указанного процесса. При этом каталитическая активность AgNO_3 не только превышает таковую известных катализаторов реакций присоединения алкинов — соединений золота (III) ($\text{HAuCl}_4 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, AuCl_3), но и позволяет повысить в сравнении с ними селективность изучаемого процесса гидроаминирования. Образующиеся в результате реакции бутоксиалкенилимидазолы —

перспективные фармакологические объекты и лиганды для дизайна металлокомплексов.

БЛАГОДАРНОСТЬ

Работа выполнена с использованием оборудования Байкальского аналитического центра коллективного пользования СО РАН.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Choi J.Y., Podust L.M., Roush W.R. // Chem. Rev. 2014. V. 114. № 22. P. 11242–11271. <https://doi.org/10.1021/cr5003134>
2. Niwano Y., Kuzuhara N., Kodama H., Yoshida M., Miyazaki T., Yamaguchi H. // Antimicrob. Agents Chemother. 1998. V. 42. № 4. P. 967–970. <https://doi.org/10.1128/AAC.42.4.967>
3. Ogata M., Matsumoto H., Shimizu S., Kida S., Shiro M., Tawara K. // J. Med. Chem. 1987. V. 30. № 8. P. 1348–1354. <https://doi.org/10.1021/jm00391a014>
4. Aly A.A. // Z. Naturforsch. 2005. V. 60b. № 1. P. 106–112. <https://doi.org/10.1515/znbn-2005-0116>
5. Gusarova N.K., Malysheva S.F., Belogorlova N.A., Parshina L.N., Trofimov B.A. // Synthesis. 2011. № 11. P. 1777–1782. <https://doi.org/10.1055/s-0030-1260025>
6. Noorani N., Mehrdad A. // Phys. Chem. Res. 2020. V. 8. № 4. P. 689–703. <https://doi.org/10.22036/pcr.2020.227164.1757>
7. Паршина Л.Н., Трофимов Б.А. // Изв. РАН. Сер. хим. 2011. № 4. С. 589–602.
8. Паршина Л.Н., Грищенко Л.А., Хилько М.Я., Гусарова Н.К., Трофимов Б.А. // ДАН. 2016. Т. 471. № 4. С. 444–445. <https://doi.org/10.7868/S0869565216340132>
9. Aliev G., Li Y., Chubarev V.N., Lebedeva S.A., Parshina L.N., Trofimov B.A., Sologova S.S., Makhmutova A., Avila-Rodriguez M.F., Klochkov S.G., Galenko-Yaroshevsky P.A., Tarasov V.V. // Int. J. Mol. Sci. 2019. V. 20. № 9. 2104. <https://doi.org/10.3390/ijms20092104>
10. Reppe W. // Liebig's Ann. Chem. 1956. V. 601. P. 81–138.
11. Трофимов Б.А., Тарасова О.А., Шеметова М.А., Афонин А.В., Клыба Л.В., Байкалова Л.В., Михалева А.И. // ЖОрХ. 2003. Т. 39. № 3. С. 437–442.
12. Patel M., Saunthwal R.K., Verma A.K. // Acc. Chem. Res. 2017. V. 50. № 2. P. 240–254. <https://doi.org/10.1021/acs.accounts.6b00449>
13. Lu L., Yan H., Liu D., Rong G., Mao J. // Chem. Asian J. 2014. V. 9. № 1. P. 75–78. <https://doi.org/10.1002/asia.201301173>
14. Patel M., Saunthwal R.K., Verma A.K. // Tetrahedron Lett. 2014. V. 55. № 7. P. 1310–1315. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2013.12.100>
15. Кобычев В.Б., Витковская Н.М., Клыба Н.С., Трофимов Б.А. // Изв. РАН. Сер. хим. 2002. № 5. С. 713–720.

16. Алябьев С.Б., Белецкая И.П. // Усп. хим. 2017. Т. 86. № 8. С. 689–749.
<https://doi.org/10.1070/RCR4727>
17. Michon C., Gilbert J., Trivelli X., Nahra F., Cazin C.S.J., Agbossou-Niedercorn F., Nolan S.P. // Org. Biomol. Chem. 2019. 17. № 15. P. 3805–3811.
<https://doi.org/10.1039/C9OB00587K>
18. Grishchenko L.A., Parshina L.N., Larina L.I., Belovezhets L.A., Klimenkov I.V., Ustinov A.Yu., Trofimov B.A. // Carbohydr. Polym. 2020. V. 246. 116638.
<https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2020.116638>
19. Tsuchimoto T., Aoki K., Wagatsuma T., Suzuki Y. // Eur. J. Org. Chem. 2008. № 23. P. 4035–4040.
<https://doi.org/10.1002/ejoc.200800353>

Ag(I)-CATALYZED HYDROAMINATION OF 3-BUTOXYPROPINE WITH IMIDAZOLE

L. A. Grishchenko^a, L. N. Parshina^a, and Academician of the RAS B. A. Trofimov^{a, #}

^aA.E. Favorsky Irkutsk Institute of Chemistry, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences,
664033 Irkutsk, Russian Federation

[#]E-mail: boris_trofimov@irioch.irk.ru

It has been shown that imidazole is added to the triple bond of 3-butoxypropine under the action of catalytic amounts (5 mol %) of silver salts to form a mixture of α - and β -isomers: 1-(3-butoxyprop-1-en-2-yl)-imidazole and 1-[(Z)-3-butoxyprop-1-en-1-yl]-imidazole.

Keywords: alkenylimidazoles, vinylation, alkynes, Ag(I)-catalysis