

На правах рукописи

Ачкасова Анна Александровна



**СИНТЕЗ, СВОЙСТВА И ПРИМЕНЕНИЕ
КОНДЕНСИРОВАННЫХ ФУРИЛИМИДАЗОЛОВ**

02.00.03 - органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата химических наук

Краснодар

2004

Работа выполнена в Южно-Российском государственном техническом университете (Новочеркасский Политехнический Институт)

Научный руководитель: кандидат химических наук,
доцент Ельчанинов М.М.

Официальные оппоненты: доктор химических наук,
Профессор Крапивин Г.Д.

кандидат химических наук,
доцент Чеснюк А.А.

Ведущая организация: НИИФОХ Ростовского государственного университета.

Защита состоится " 15 " марта 2005г. в 14 часов на заседании диссертационного совета Д 212.100.01 в Кубанском государственном технологическом университете по адресу: г. Краснодар, ул. Красная 135, ауд. 174.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Кубанского государственного технологического университета по адресу: 350072 г. Краснодар, ул. Московская 2.

Автореферат разослан " 10 " февраля 2005 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
кандидат химических наук, доцент



Н.Д. Кожина

ДВВБ-У
СОДН

2144013

3

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Среди многообразия гетероциклических систем, интенсивное изучение которых успешно развивается в последние годы, еще остается достаточно много интересных и малоизученных областей, к числу которых можно отнести и бигетарилы. Синтез новых соединений состоящих из двух гетероароматических радикалов, соединенных простой связью, вызывает несомненный интерес в связи с тем, что они содержат несколько реакционных центров и поэтому их исследование полезно в плане решения проблемы конкурентного реагирования многоцентровых амбидентных гетероциклических систем. Следует также иметь в виду, что среди производных конденсированных фурилимидазолов найдено немало соединений успешно применяемых в технике и медицине. К ним относятся антиоксиданты, оптические отбеливатели, фотоматериалы, некоторые лекарственные препараты. Так, например, 2-(2'-фурил)бензимидазол (фуберидазол) проявляет высокую фунгицидную и антигельминтную активность. Поэтому разработка доступных и эффективных методов синтеза указанных гетероциклических систем и их производных, а также изучение их строения является важной задачей как в теоретическом, так и практическом отношении.

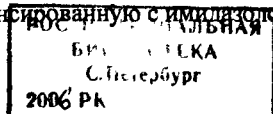
Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ "Синтез и исследование новых бигетарильных систем, содержащих спироциклический фрагмент" Южно-Российского государственного технического университета по кафедре ХТВМСОФКх (грант № 02-03-81011 Бел 2002).

Цель работы. Разработка препаративных методов синтеза новых фурилимидазолов, аннелированных с ядрами бензимидазола, аценафтена, пиридина и бензола. Изучение их превращений, протекающих при действии электрофильных реагентов. Исследование взаимного влияния, находящихся в сопряжении фуранового ядра и имидазолов конденсированных с различными ароматическими системами. Установление строения новых соединений с помощью спектральных методов и изучение фотолюминесцентных свойств и биологической активности синтезированных соединений.

Научная новизна и практическая значимость. Разработан общий метод синтеза конденсированных 2-фурилимидазолов, позволяющий расширить ассортимент целевых продуктов, повысить экологическую чистоту и технологичность процесса.

Предложены удобные методики метилирования фурилимидазолов в зависимости от степени электрооакцепторного влияния имидазольных фрагментов. Определены основные аспекты стабилизации фуранового ядра в условиях кислотного катализа.

Выявлены закономерности протекания реакций электрофильного замещения (нитрование, бромирование, сульфирование, формилирование, ацилирование). Установлено, что в большинстве случаев заместитель вступает в свободное α -положение π -избыточного гетерокольца. Исключение составляют реакции нитрования и бромирования, позволяющие в определенных условиях вводить заместитель в конденсированную с имидазолом систему.



Показано, что включение винильной группы между фурановым и имидазобензимидазольными фрагментами приводит к ослаблению влияния последнего на ядро фурана и как следствие этого прохождению электрофильных реакций в мягких условиях близких к таковым для незамещенного фурана.

Найдено, что образование 2,5-изомеров при формилировании и ацетилировании 1-метил-2-(3'-фурил)бензимидазола связано с выведением фуранового кольца из сопряжения с бензимидазольным.

Изучены фотолюминесцентные свойства карбонильных производных фурилимидазолов. Установлено, что они обладают сильной флуоресценцией и являются перспективными люминофорами.

Проведены испытания ряда синтезированных соединений на фунгицидную и бактериостатическую активность. Установлено, что 1,7-диметил-2-(5'-нитро-2'-фурил)имидазо[4,5-f]бензимидазол обладает высокой антимикробной активностью и может найти применение в медицине.

Апробация работы. Основные результаты работы докладывались и обсуждались на VI Международном семинаре по магнитному резонансу (спектроскопии и томографии) (Ростов-на-Дону, 2002), на Международной конференции по химии и биотехнологии биологически активных веществ, пищевых продуктов и добавок (Тверь, 2002), на II Международной конференции по новым технологиям и приложениям современных физико-химических методов (Ядерный магнитный резонанс, хроматография, массспектрокопия) для изучения окружающей среды (Ростов-на-Дону, 2003), VII Международном семинаре по магнитному резонансу (спектроскопии и томографии и экологии) (Ростов-на-Дону, 2004).

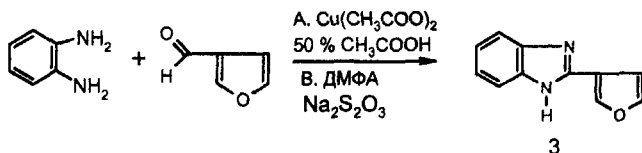
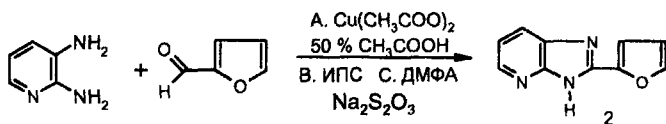
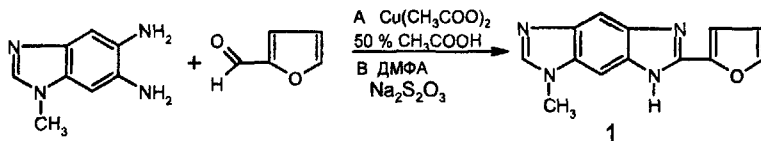
Публикации: По теме диссертации опубликовано 6 печатных работ, из них 1 статья, 1 патент и 4 тезиса докладов.

Объем и структура диссертации: диссертация изложена на 136 страницах машинописного текста, содержит 9 таблиц и 13 рисунков. Она состоит из введения, пяти глав, приложения, выводов и списка цитированной литературы, включающего 157 наименований. Первая глава - обзор литературных данных по реакциям электрофильного замещения в ряду гетарилазолов и азинов. Вторая глава посвящена методам синтеза конденсированных фурилимидазолов. В третьей главе рассматриваются особенности их строения и химические свойства. Фотолюминесцентные свойства карбонильных производных конденсированных фурилимидазолов представлены в четвертой главе. Пятая глава - экспериментальная часть. В приложении приводятся данные о физиологической активности фурилимидазолов.

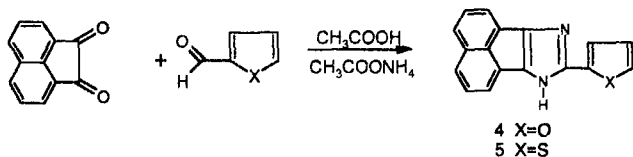
Синтез конденсированных фурилимидазолов

Простейший представитель конденсированных фурилимидазолов-2-(2'-фурил)бензимидазол и его некоторые производные были синтезированы ранее взаимодействием о-фенилендиамина с фурфуролами в присутствии ацетата меди. Этот метод синтеза, предложенный Вейденхагеном неудобен из-за применения больших количеств сероводорода для перевода образующейся в начале медной соли в свободное основание.

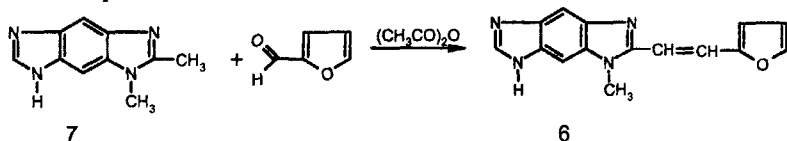
Нам впервые удалось найти простой и удобный способ разложения медной соли путем кипячения ее суспензии в 50 %-ной уксусной кислоте с тиосульфатом натрия. Эти условия значительно повышают экологическую чистоту и технологичность процесса и позволяют осуществлять синтез новых конденсированных фурилимидазолов согласно следующим схемам:



Для получения 2-гетарилаценафто[9,10-d]имидазолов нами впервые применен способ, состоящий в нагревании хинона и альдегида в растворе ледяной уксусной кислоты в присутствии ацетата аммония.



Синтез 1-метил-2-[β-(2-фурил)винил]-7Н-имидазо[4,5-f]бензимидазола (6) был осуществлен путем конденсации соединения (7) с фурфуролом в уксусном ангидриде.

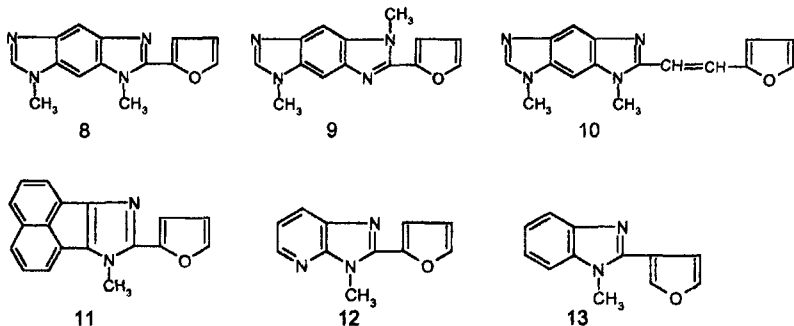


Метилирование

Имидазолы обычно алкилируются в щелочной среде, поскольку высокая нуклеофильность атомов азота в анионе позволяет проводить процесс в весьма мягких условиях. Однако в виду невысокой NH-кислотности имидазола выбор основания и растворителя для ионизации NH-связи не всегда прост. Наилучшие

Реакции электрофильного замещения

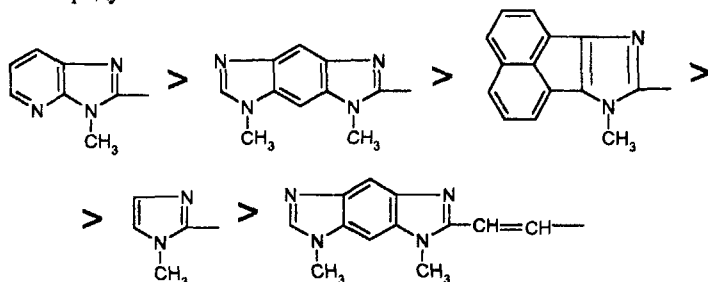
В качестве объектов для изучения реакций электрофильного замещения нами были выбраны соединения (8-13).



Но прежде чем приступить к изучению их свойств представлялось интересным рассмотреть особенности строения этих систем, с целью определения степени электрофильного влияния конденсированных имидазолов на π -избыточное фурановое ядро.

Основные направления исследований соединений ряда фурана методом спектроскопии ЯМР основываются на сравнении химических сдвигов и констант спин-спинового взаимодействия, исходных гетероциклов и их производных. На основании подобного сравнения можно сделать выводы о характере ароматичности фундаментальных гетероциклов пиррольного типа, а также, при рассмотрении бигетарилов, оценить влияние различных гетероциклических заместителей в системе.

Анализ данных ЯМР¹H спектроскопии, представленный в таблице 1, обнаруживает четкую корреляцию между слабopольным сдвигом протонов H' (3) фуранового цикла, обусловленным, прежде всего, индукционным эффектом, и степенью электрофильного влияния имидазольных заместителей, которая уменьшается в ряду:



Данные спектроскопии ЯМР¹H хорошо согласуются с полученными результатами квантово-химических расчетов изучаемых молекул. Как видно из

таблицы, изменение величины химсдвигов протонов во многом совпадает с изменением заряда на углеродных атомах фуранового и имидазольного циклов.

Таблица 1

Соединение	δ, м.д.*			Величины зарядов q**		
	H' (3)	H' (4)	H' (5)	C (2)	C' (2)	C' (3)
12	7,28	6,67	7,68	0,614	0,273	-0,112
8	7,18	6,60	7,62	0,417	0,217	-0,135
11	6,88	6,56	7,55	0,322	0,169	-0,149
61	6,67	6,30	7,30	0,243	0,129	-0,157
10	6,43	6,12	7,18	0,171	0,093	-0,169

*-величины химсдвигов даны по отношению к сигналу ТМС, растворитель дейтерохлороформ.

** -величины зарядов на углеродных атомах рассчитаны методом HF/6-31Y.

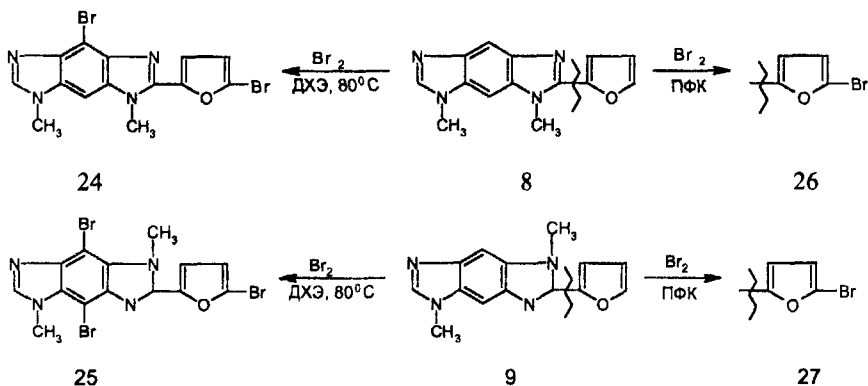
Наиболее убедительно данные изменения выражены при рассмотрении 1-метил-2-(2'-фурил)имидазо[4,5-с]пиридина (12). Наличие π-избыточного фуранового ядра в молекуле способствует увеличению электронной плотности на 5 углеродном атоме пиридинового фрагмента, что в свою очередь находит подтверждение при проведении некоторых электрофильных реакций. Так, например, бромирование в дихлорэтано протекающее, по-видимому, через нейтральную молекулу идет в 5 положение пиридинового кольца. В кислой среде электрофильной атаке подвергается только фурановое ядро, однако, вследствие сильной дезактивации дважды протонированным имидазопиридиновым фрагментом замещение в нем протекает, идут с низкими выходами и в чрезвычайно жестких условиях.

Характер взаимного влияния различных по природе гетероциклов, ярко представлен на примере поведения изучаемых систем в условиях кислотного катализа. Так принимаемый в ряде случаев *apriory* ацидофобный характер фуранового ядра является практически полностью утерянным, что позволяет значительно расширить область изучения за счет проведения различных реакций в жестких условиях. С использованием литературных данных показано, что реакция раскрытия пиррольных гетероциклов протекает по механизму специфического кислотного катализа. Следовательно, необходимым и достаточным условием раскрытия фуранового цикла является наличие дважды протонированной формы субстрата по гетероатому и свободному α-положению гетерокольца. Данное условие термодинамически невыполнимо, вследствие влияния находящегося в сопряжении пиридинового атома азота имидазольного кольца, протонирование которого протекает значительно легче.

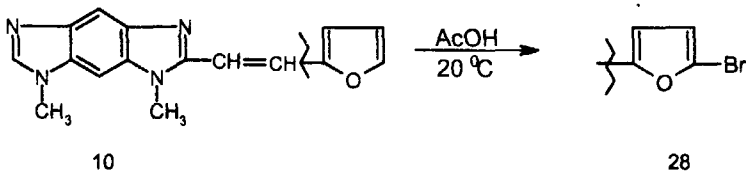
Бромирование

Бромирование соединений (8-13) проводилось действием брома в дихлорэтане при 80 °С. Соединения (10,12,13) подвергались также бромированию в среде уксусной кислоты при 20 °С. Соединения (8,9,11,12) кроме того, бромировались в полифосфорной кислоте при 80-90 °С, а соединение (13) в метаноле при 0 °С.

Взаимодействие соединений (8,9) с одним эквивалентом брома приводит к сложной смеси бромпроизводных и исходных веществ. При увеличении количества брома до трех эквивалентов соединение (8) селективно образует дибромпроизводное (24), а соединение (9) трибромпроизводное (25). Результат бромирования в первом случае, по-видимому, связан со стерическим эффектом цис метильных групп. Бромирование (8,9) в полифосфорной кислоте приводит исключительно к 5'-бромпроизводным (26,27) по фурановому кольцу.



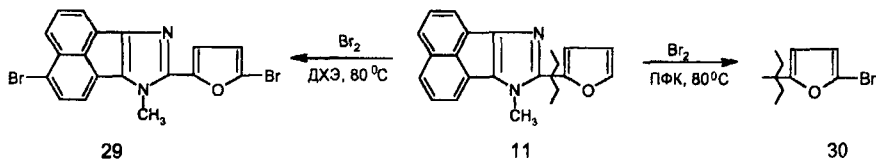
Бромирование соединения (10) в дихлорэтане протекает не однозначно и с некоторым осмолением реакционной массы, в связи с чем, были подобраны другие условия реакции. Оказалось возможным провести эту реакцию в уксусной кислоте при комнатной температуре. В результате получено 5'-бромпроизводное (28).



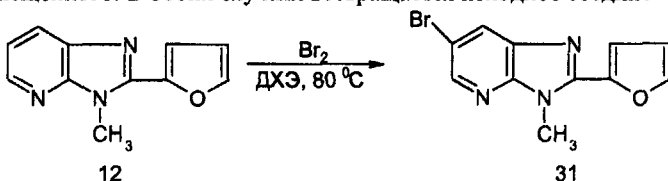
Вступление брома только в положение 5'-фуранового ядра доказано встречным синтезом- конденсацией 1,2,7-триметилимидазо[4,5-f]бензимидазола (14) с 5-бромфурфуолом в уксусном ангидриде.

При действии брома на 1-метил-2-(2'-фурил)аценафто[9,10-d]имидазол (11) реакция протекает двояким образом: в дихлорэтане атаке подвергаются

C-атомы не только в фурановом кольце, но и аценафthenовом, в то время как, взаимодействие с бромом в полифосфорной кислоте приводит как и в случае соединений (8,9) к 5-бромфурилпроизводному (30).



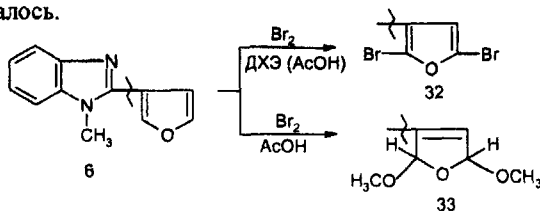
Бромирование соединения (12) избытком брома в дихлорэтане приводит исключительно к 5-бромпроизводному по пиридиновому кольцу. Проведение реакции в уксусной и полифосфорной кислотах не приводит к образованию бромзамещенного. В обоих случаях возвращается исходное соединение.



При бромировании в дихлорэтане эквимолекулярным количеством брома возвращается около 50 % исходного вещества (13). Продукт бромирования по данным спектра ЯМР¹H оказался 2',5'-дибромпроизводным (32), который селективно образуется при бромировании в тех же условиях двумя эквивалентами брома. Аналогичный результат был получен в среде уксусной кислоты. Такое поведение фуранового кольца в 1-метил-2-(3'-фурил)бензимидазоле (13) указывает на равноценность 2' и 5' положений в нем.

В спектре ЯМР¹H 1-метил-2-(2',5'-дибром-3'-фурил)бензимидазола (32) кроме трехпротонного синглета группы N-CH₃ при 3,81 м.д. имеется синглет при 6,66 м.д. протона 4'-H фуранового кольца. Сигналы ароматического ядра проявляются при 7,78 м.д. 4-N в виде дублета дублетов с J_{4,5}=3,63 Гц и J_{4,6}=1,89 Гц, протоны 5,6,7 имеют мультиплетный сигнал с центром при 7,32 м.д.

Интересно протекает бромирование (13) в метаноле при 0 °С. Мы нашли, что наличие такого заместителя, как 2-бензимидазолил в положении 3'-фуранового кольца не препятствует прохождению реакции по механизму хорошо известному для незамещенного фурана. Полученное 2',5'-диметокси-2',5'-дигидрофурилпроизводное (33) представляет собой смесь двух геометрических изомеров в соотношении ~ 75:25, по данным спектра ЯМР¹H, разделить которые нам не удалось.

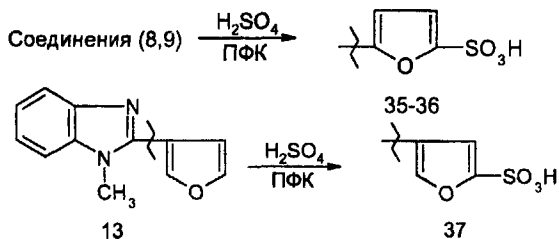


Сульфирование

Известно, что ацидофобные пятичленные гетероциклы пиррольного типа сульфируются аддуктом серного ангидрида с пиридином. В то же время для большинства 2-гетарилбензимидазолов сульфирование удалось провести только действием концентрированной серной кислоты в среде полифосфорной кислоты. Представлялось интересным изучить в указанных выше условиях поведение конденсированных фурилимидазолов.

Сульфирование соединений (8-13) пиридинсульфотриоксидом в среде кипящего дихлорэтана положительных результатов не дало. Исключение составляет только соединение (10), которое в данных условиях образует 5-сульфозамещенное (34) с выходом 43 %.

В дальнейшем сульфирование соединений (8-13) проводилось в более жестких условиях - действием серной кислоты ($d=1,84$) в среде полифосфорной кислоты при 110°C . Соединения (8,9,13) в этих условиях образуют 5'-сульфокислоты с выходами 47-89 %.

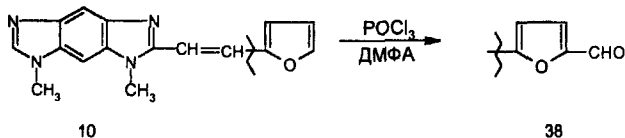


1-Метил-2-(2'-фурил)аценафто[9,10-d]имидазол (11) вследствие большего числа реакционных центров и меньшего электрофильного влияния аценафтоимидазольного фрагмента на фурановое ядро вступает в реакцию сульфирования значительно легче фурилимидазобензимидазолов (8-9) и претерпевает глубокие превращения. Поэтому нам не удалось получить соответствующее сульфопроизводное. По-видимому, аценафтенный цикл легко подвергается окислительной деструкции, сопровождающейся процессами рециклизации, вследствие чего возможно образование различных карбоновых кислот, что обуславливает хорошую растворимость продуктов реакции в воде. Соединение (10) в столь жестких условиях осмалывается. Поэтому для него были подобраны более мягкие сульфорирующие агенты: введение сульфогруппы осуществлялось действием серной кислоты ($d=1,84$) в среде уксусного ангидрида при 0°C с выходом 57 % получено 5-сульфопроизводное с примесью продукта ацетилирования.

Соединение (12) в виду сильной дезактивации фуранового ядра дважды протонированным имидазопиридиновым фрагментом в реакцию сульфирования вступает лишь при температуре 160°C , однако выделить кислоту вследствие ее высокой растворимости нам не удалось.

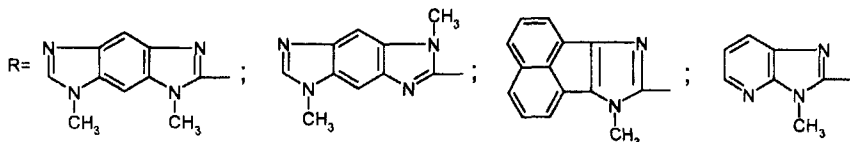
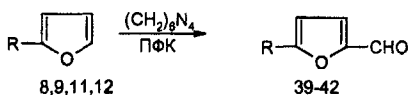
Формилирование

Нами была предпринята попытка осуществить прямое введение альдегидной группы в фурилимидазолы по реакции Вильсмайера. Для этого соединения (8-13) подвергались действию комплекса диметилформаида с хлорокисью фосфора при 50-80 °С. В этих условиях, однако, довольно гладко удалось ввести формильную группу только в фурановое ядро соединения (10).

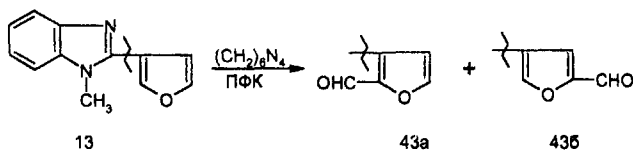


Пространственное строение 1,7-диметил-2-[β-(5'-формил-2'-фурил)винил]-имидазо[4,5-f]бензимидазола (38) установлено с помощью ЯМР¹H спектроскопии.

Выход альдегида соединения (13) вследствие значительного осмоления исходного вещества не превысил 27 %. Соединения (8-9, 11-12) вообще оказались инертными к действию реактива Вильсмайера. Поэтому мы разработали способ формилирования уротропином в среде полифосфорной кислоты. Соединения (8,9,11,13) гладко формилируются этим реактивом при 70-80 °С с выходами 63-88 %, в то время как образование альдегида соединения (12) протекает тяжело с выходом не превышающим 42 %.



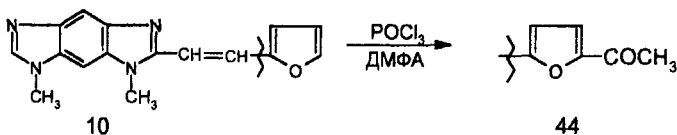
Как следует ожидать из суммарного мета-ориентирующего влияния электроакцепторного бензимидазольного радикала и α-направляющего влияния гетероатома, новый заместитель должен атаковать α-положение более удаленное от 3-заместителя, это утверждение оказалось не совсем верным для соединения (13), так как результатом его формилирования явилось образование смеси двух изомеров (43 а,б) в соотношении 32:68 по положениям 2' и 5' фуранового ядра.



К сожалению альдегиды 43а,б ввиду одинаковой хроматографической подвижности разделить не удалось. Однако их идентификация в спектре ЯМР¹H не представляет труда из-за наличия специфических признаков присущих каждому из них.

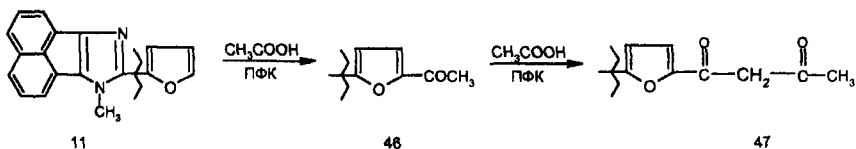
Ацилирование

Основным способом получения жирно-ароматических и гетероциклических кетонов является реакция Фриделя-Крафтса. Нами были испытаны различные варианты ацетилирования соединений (8-13). Однако, все попытки оказались безрезультатными. Лишь соединение (10) удалось подвергнуть ацетилированию действием уксусного ангидрида при 100 °С в присутствии каталитических количеств хлорной кислоты. В результате было получено 5-ацетилпроизводное с выходом, не превышающим 33 %.



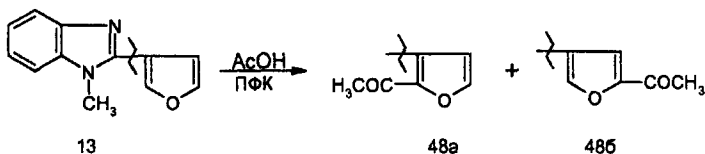
В поисках более подходящих условий проведения реакции мы воспользовались способом ацетилирования фенолов и феноловых эфиров уксусной кислотой или ее ангидридом, предложенным Гарднером. Реакция проводится в полифосфорной кислоте, которая служит одновременно растворителем и катализатором. Соединения (8,11-13) подвергались действию уксусного ангидрида или уксусной кислоты в среде полифосфорной кислоты при 110-120 °С в течение 4-8 часов.

Ацетилирование соединения (8) протекает довольно трудно и даже после 8 часового нагревания при 120 °С в реакционной смеси все еще остается исходное соединение и кроме того наблюдается образование побочных продуктов. Ацетилирование соединения (11) также протекает с образованием значительных количеств побочного продукта, с ростом температуры его количество увеличивается. С помощью колоночной хроматографии побочный продукт удалось выделить и идентифицировать. Строение его установлено по данным масс-спектрологии, ЯМР¹H спектроскопии и элементного анализа. Оказалось, что ацетилирование осложняется, по-видимому, замещением в ацетильной группе, в результате чего образуется 1-метил-2-(5'-ацетоацетил-2'-фурил)аценафто-[9,10-d]имидазол (47).

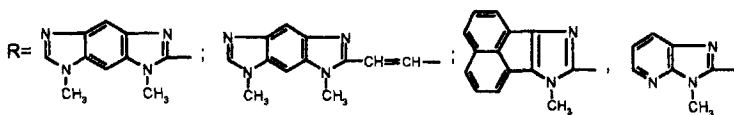
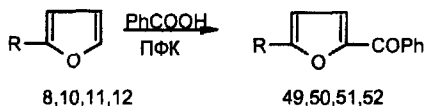


Образование метилкетона соединения (12) не наблюдается даже при длительном (12 ч.) нагревании реакционной смеси при 120 °С так как в результате возвращается исходный 1-метил-2-(2'-фурил)имидазо[4,5-с]пиридин.

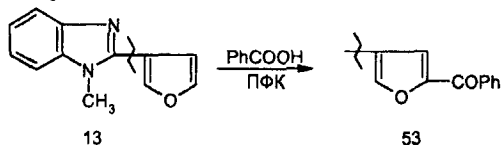
Аналогично формилированию протекает ацетилирование 1-метил-2-(3'-фурил)бензимидазола (13) уксусной кислотой или ангидридом в ПФК. Образуется смесь 2'(5')-ацетил производных (48 а, б) в соотношении 47:53 по данным спектра ЯМР¹H.



Бензоилирование соединений (8,10-13) осуществлялось также по методу Гарднера, в этом случае оказалось возможным повысить температуру реакции до 150-160 °С, а для соединения (12) до 180 °С. При действии 3-4 кратного избытка бензойной кислоты реакция заканчивается за 3-8 часов. Исключение составляет бензоилирование соединения (10) для которого, как и при ацетилировании реакция протекает в мягких условиях (50-60 °С, 1 час).



В отличие от формилирования и ацетилирования, бензоилирование 1-метил-2-(3'-фурил)бензимидазола в указанных выше условиях протекает исключительно в 5'-положение фуранового кольца. Высокая селективность ориентации в этом случае, а также и при сульфировании, по-видимому, связана со стерическими факторами.



Обобщая экспериментальные данные, полученные при изучении реакций электрофильного замещения конденсированных фурилимидазолов можно отметить, что соединения (8-12) в большинстве случаев образуют 5'-производные, следовательно, независимо от условий проведения реакций α-ориентирующие влияние гетероатома фуранового кольца в этих соединениях

преобладает. Однако, при реакциях с сильными электрофильными реагентами, помимо вступления заместителей контролируемых α -ориентирующим эффектом гетероатома, происходит образование различных производных по ароматическим системам конденсированным с ядром имидазола. Как правило, такая ориентация наблюдается при проведении реакций в нейтральной среде (ДХЭ). В кислой среде вследствие образования имидазолиевых структур реакционные центры ароматических систем блокируются, и заместитель направляется исключительно в фурановое ядро.

Сравнение реакционной способности соединений (8-13) показало, что фурановое ядро в них в большей или меньшей степени дезактивировано присутствием электрофильного заместителя, что позволяет проводить реакции в жестких условиях и говорить о потере им ацидофобных свойств. Однако поведение фурилвинилимидазо[4,5-f]бензимидазола (10) в реакциях электрофильного замещения отличается от аналога (8). Превращения соединения (10) протекают значительно быстрее и в более мягких условиях. Включение виниленовой группы между ядрами приводит к ослаблению влияния имидазобензимидазольного фрагмента и обуславливает наличие более высокой электронной плотности на фурановом цикле.

Анализируя аномалии поведения соединения (13) в реакциях электрофильного замещения, протекающие в кислых средах, можно отметить пониженную чувствительность фуранового кольца к электроноакцепторному заместителю в 3'-положении. Как, известно, такое наблюдение может иметь место в случае выведения фуранового ядра из π -сопряжения с бензимидазольным.

Данные квантово-химических расчетов по методу HF/6-31Y с помощью программы GAMESS подтверждают это предположение. При протонировании бензимидазольного фрагмента угол поворота плоскости фуранового кольца, составляет 23° . В нейтральной же молекуле 1-метил-2-(3'-фурил)бензимидазола оба гетероцикла копланарны.

Фотолуминесцентные свойства карбонил производных 2-фурилимидазолов

В качестве объектов для изучения фотолуминесцентных свойств использовались соединения (38,39,44,45,49,50,54).

Таблица 2
Спектральные характеристики конденсированных фурилимидазолов

N	Растворитель	λ	γ	λ'	γ'	$\Delta\gamma_{st}$	η
39	Толуол	376	26590	475	21050	5540	0,663
	Изопропанол	350	28570	458	21830	6740	0,709
45	Толуол	389	25670	482	20750	4920	0,637
	Изопропанол	380	26320	468	21370	4950	0,711
49	Толуол	372	26880	480	20830	6050	0,682
	Изопропанол	354	28250	468	21370	6880	0,754

N	Растворитель	λ	γ	λ'	γ'	$\Delta\gamma_{st}$	η
38	Толуол	383	25190	482	20750	4440	0,789
	Изопропанол	390	25640	498	20080	5560	0,892
44	Толуол	381	26250	472	21190	5060	0,792
	Изопропанол	387	25840	487	20530	5310	0,863
50	Толуол	383	26110	483	20700	5410	0,838
	Изопропанол	397	25190	514	19460	5730	0,923
54	Толуол	380	26310	471	21230	5080	0,795
	Изопропанол	384	26040	478	20920	5120	0,865

Обозначения: λ, γ - длина волны и волновое число максимумов полос поглощения; λ', γ' -длина волны и волновое число максимумов полос испускания, $\Delta\gamma_{st}$ стоксов сдвиг флуоресценции, η - квантовый выход флуоресценции.

Введение заместителей в гетероциклический фрагмент приводит к усилению поглощения в длинноволновой области.

Общим эффектом для соединений (39,45,49) является гипсохромный сдвиг длинноволновой полосы поглощения при увеличении полярности растворителя. Данный эффект может объясняться как особенностями электронного строения молекул, так и специфическим взаимодействием молекул со средой. В первом случае большое значение имеют дипольные моменты и диэлектрические проницаемости растворителей, размеры растворенных молекул, разница между дипольными моментами в основном и возбужденном состоянии. Во втором случае ассоциация молекул растворителя и люминофора, образование между ними водородной связи. Поскольку изопропанол является протонным полярным растворителем, то по-видимому гипсохромное смещение длинноволновой полосы поглощения связано именно с образованием водородных связей между веществом и растворителем.

В отличие от полос поглощения, полосы испускания соединений (39,45,49) менее чувствительны к изменению полярности окружения. Так полосы испускания соединений (39,45,49) незначительно (620-780 см⁻¹) изменяют свое положение при переходе к полярным средам.

Небольшое увеличение стоксовых сдвигов флуоресценции также обусловлено гипсохромным смещением полос в спектрах поглощения.

Исследование спектров поглощения и люминесцентных свойств винильных аналогов (38,44,50,54) уже рассмотренных соединений показало, что с увеличением полярности растворителя электронные спектры этих веществ смещаются bathохромно, но это смещение в спектрах поглощения и флуоресценции не столь значительное.

Сравнение спектрально-люминесцентных характеристик соединений (39,45,49) и (38,44,50,54) показывает, что донорно-акцепторное взаимодействие растет с удлинением цепи сопряженных двойных связей между карбонильной группой и имидазобензимидазольным фрагментом. Это находит отражение в больших значениях квантового выхода.

Физиологическая активность

Ряд из полученных соединений был испытан на биологическую активность. Испытания проводились в лаборатории антибактериальных средств в НИИ технологии и безопасности лекарственных средств (г. Москва).

Проведенные испытания показали, что нитропроизводные 2-(2'-фурил)имидазо[4,5-f]бензимидазола обладают значительной антимикробной активностью. Так, 2-(5'-нитро-2'-фурил)имидазо[4,5-f]бензимидазола подавляет рост грамположительных бактерий и грибов.

Выводы

1. Разработан общий способ синтеза конденсированных 2-гетарилимидазолов, позволяющий повысить экологическую чистоту и технологичность процесса. Найден удобный метод разложения промежуточно образующейся медной соли 2-гетарилимидазолов тиосульфатом натрия в разбавленной уксусной кислоте.

2. Обнаружены аномалии в некоторых имидазольных системах конденсированных 2-фурилимидазолов. Так, например, нагреванием 9,10-аценафтенхинона и фурфурола в среде ледяной уксусной кислоты вместо ожидаемого побочного продукта 2-(2'-фурил)аценафто[9,10-d]оксазола получен 9,10-аценафтодинимин.

3. Изучено N-алкилирование конденсированных 2-(2'-фурил)- и 2-[β-(2'-фурил)-винил]имидазолов. Для каждого исходного вещества, подобраны условия его осуществления, обеспечивающие отсутствие четвертичных солей, высокие выходы и чистоту полученных соединений.

4. Найдена корреляция между слабополюсным сдвигом протона в положении 3' фуранового кольца и степенью электрофильного влияния имидазольных заместителей. Определены основные аспекты стабилизации конденсированных 2-фурилимидазолов в условиях кислотного катализа.

5. Выявлено, что при реакции с сильными электрофильными агентами, помимо вступления заместителей, контролируемых α-ориентирующим влиянием гетероатома фуранового цикла, происходит образование различных производных по ароматическим системам, аннелированных с ядром имидазола.

6. С помощью квантово-химических расчетов показано, что включение винильной группы между фурановым и имидазобензимидазольным фрагментами приводит к ослаблению влияния последнего на фундаментальный гетероцикл, и как следствие этого прохождение электрофильных реакций в мягких условиях близких к таковым для незамещенного фурана.

7. Показано, что образование 2',5'-изомеров при формилировании и ацетилировании 1-метил-2-(3'-фурил)бензимидазола связано с выведением фуранового ядра в условиях реакции из сопряжения с бензимидазольным. Этот вывод подтвержден квантово-химическими расчетами, согласно которым в кислой среде угол поворота пятичленного гетероцикла составляет 23°.

8. Изучены фотолюминесцентные свойства конденсированных фурилимидазолов. Установлено, что они обладают сильной флуоресценцией и являются перспективными люминофорами.

9. В процессе исследования синтезировано 53 новых соединения. Выявлена антимикробная и фунгицидная активность производных 2-(2-фурил)имидазо[4,5-*f*]бензимидазола.

Основные положения диссертации опубликованы в следующих работах:

1. Ачкасова А.А., Александров А.А., Ельчанинов М.М. Синтез и идентификация с помощью ЯМР¹H изомерных продуктов метилирования 2-(2-фурил)имидазо[4,5-*f*]бензимидазола // VI Международный семинар по магнитному резонансу (спектроскопия, томография и экология) (Тезисы докладов), Ростов-на-Дону, 8-11 октября, 2002, с. 134-135.
2. Ачкасова А.А., Александров А.А., Ельчанинов М.М. Синтез и свойства 2-(2-фурил)-6,7-диметил-имидазо[4,5-*f*]бензимидазола // Химия и биотехнология биологически активных веществ и пищевых добавок. Экологически безопасные технологии. (Материалы Межд. Конф. молодых ученых), Тверь, 15 ноября, 2002, с. 7-8.
3. Ачкасова А.А., Максимова Л.Н., Ельчанинов М.М., Лукьянов Б.С. Синтез и продукты метилирования 2-(2-фурил)-6,7-диметил-имидазо[4,5-*f*]бензимидазола // ХГС. 2003, №2, с.299-300.
4. Ачкасова А.А., Ельчанинов М.М. Синтез и свойства 1-метил-2-(2-фурил)- и 1-метил-2-(2-тиенил)-1H-аценафто[9,10-*d*]имидазолов // II Международная конференция по новым технологиям и приложениям современных физико-химических методов (ядерный магнитный резонанс, хроматография/ масс-спектроскопия, ИК-Фурье спектроскопия и их комбинации) для изучения окружающей среды включая секции молодых ученых. Ростов-на-Дону, 15-21 сентября, 2003, с.132-133.
5. Ачкасова А.А., Ельчанинов М.М. Синтез и свойства 2-(2-фурил)имидазо[4,5-*c*]пиридина // VII Межд. Семинар по магнитному резонансу (спектроскопия, томография и экология) (Материалы семинара), Ростов-на-Дону, 6-9 сентября 2004, с. 126-127.
6. Ачкасова А.А., Ельчанинов М.М., Александров А.А., Лукьянов Б.С. Способ получения конденсированных 2-гетарилимидазолов // Патент 2237667 (Россия) от 17.12.2002. Оpub. Б.И.-10.10.2004.-№28.

РНБ Русский фонд

2006-4

6027

Ачкасова Анна Александровна

**СИНТЕЗ, СВОЙСТВА И ПРИМЕНЕНИЕ
КОНДЕНСИРОВАННЫХ ФУРИЛИМИДАЗОЛОВ**

Автореферат

Подписано в печать 07.02.2005.. Формат 60×84 ¹/₁₆. Бумага офсетная.
Плоская печать (ризограф). Печ л. 1. Тираж 100 экз. Заказ 145.

Типография ЮРГТУ (НПИ)
346428, г. Новочеркасск, ул. Просвещения, 132
Тел., факс (863-52) 5-53-03
E-mail: typography@novoch.ru

22 MAR 2005