

*Сидорина*

**Сидорина Наталья Евгеньевна**

**Реакции *o*- и *n*-метиленихинонов с азотсодержащими гетероциклами**

специальность 02.00.03 – Органическая химия

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата химических наук

САМАРА – 2006

Работа выполнена на кафедре органической химии  
ГОУ ВПО "Самарский государственный университет"

**Научные руководители:** доктор химических наук, профессор  
Пурыгин Пётр Петрович  
кандидат химических наук, доцент  
Осянин Виталий Александрович

**Официальные оппоненты:** доктор химических наук, профессор  
Моисеев Игорь Константинович

доктор химических наук, профессор  
Уломский Евгений Нарциссович

**Ведущая организация:** Саратовский государственный университет  
им. Н.Г. Чернышевского

Защита состоится 19 декабря 2006 г. в 13 часов на заседании диссертационного Совета Д 212.217.05 при Самарском государственном техническом университете по адресу Самара, Молодогвардейская 244, ауд.200.

Отзывы и замечания на автореферат в 2 экз., заверенные печатью, просим направлять по адресу 443100, Самара, ул. Молодогвардейская, 244, СамГТУ, Главный корпус. Ученому секретарю диссертационного совета Д 212.217.05 Саркисовой В.С.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке Самарского государственного технического университета

Автореферат разослан 17 ноября 2006.

Учёный секретарь диссертационного совета  
к.х.н., доцент



Саркисова В.С.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность работы.** Метилехиноны – реакционноспособные интермедиаты, участвующие в большом числе химических и биологических процессов, таких как синтез фенолформальдегидных полимеров, биосинтез лигнина и лигнополисахаридов в растениях, меланопротенин у млекопитающих и склеротина у насекомых, ингибирование ферментов, биодетоксикация фенолов. Считается, что метилехиноны играют важную роль в метаболизме ряда лекарственных препаратов и некоторых витаминов.

В организме метилехиноны в основном образуются ферментативно из полифенольных соединений, поступающих с растительной пищей. Вследствие высокой реакционной способности, они реагируют с различными нуклеофилами, в том числе с азотсодержащими соединениями, которые в своей структуре содержат фрагменты 1Н-азолов (имидазола, бензимидазола), индолов, пуриновых и пиримидиновых оснований. Кроме того, многие лекарственные препараты являются производными вышеперечисленных соединений и могут вступать во взаимодействие с метилехинонами.

Метилехиноны являются ценными исходными соединениями в синтезе конденсированных гетероциклических систем, однако, возможность подобного их использования изучена недостаточно.

Выраженная биологическая активность и потенциальные возможности использования метилехинонов в построении конденсированных систем определяют актуальность исследования.

**Цель и задачи исследования.** Целью работы было систематическое изучение реакций гидроксibenзиловых спиртов как предшественников метилехинонов с широким рядом азотсодержащих гетероциклов.

В соответствии с поставленной целью решались следующие основные задачи:

- исследование конденсации *o*- и *m*-гидроксibenзиловых спиртов с различными 1Н-азолами и определение влияния заместителей в молекулах гетероциклов и гидроксibenзиловых спиртов на протекание реакции;
- изучение превращений индолов под действием гидроксibenзиловых спиртов;
- разработать метод синтеза новых три(тетра)циклических систем с узловым атомом азота.

**Научная новизна.** Систематически исследовано взаимодействие различных *o*- и *m*-гидроксibenзиловых спиртов с рядом 1Н-азолов, различающихся по основности. Установлено, что выходы 1Н-азолилалкилфенолов выше в случае спиртов, содержащих электроноакцепторные заместители; 1Н-азолы, имеющие низкое значение  $pK_a$  основания и небольшой заряд на пиридиниевом атоме азоте, не вступают в реакцию конденсации; алкилирование 1,2,4-триазола и бензотриазола протекает по атому N<sub>(1)</sub>.

При взаимодействии индолов с гидроксibenзиловыми спиртами выяснено, что основными продуктами являются ациклические 1Н-индолилметилфенолы. Установлены закономерности фрагментации в условиях диссоциативной ионизации.

Разработан общий подход к синтезу новых бензанилированных гетероциклических систем на основе имидазола и урацила: 5Н-имидазо[2,1-*b*][1,3]бензоксазина, 9Н-имидазо[5,1-*b*][1,3]бензоксазина и 1,5-дигидро-2Н-хромено[2,3-*c*]пиримидин-2,4(3Н)диона.

Предложен новый способ получения гетероциклической системы 12Н-бензимидазо[2,1-*b*][1,3]бензоксазина на основе 2-хлорбензимидазола или 2-метилмеркаптобензимидазола и салициловых спиртов. Достоинствами этого подхода являются простота проведения реакций, доступные исходные реагенты и высокие выходы продуктов.

**Практическая значимость работы:**

– разработан удобный в препаративном отношении метод синтеза неизвестных ранее производных 1Н-азол-1-илалкилфенолов, основанный на конденсации различных азолов с *o*- или *n*-гидроксibenзиловыми спиртами;

– гидроксиметилированием 1-адамантилфенолов синтезированы новые 1-адамантилзамещённые гидроксibenзиловые спирты, являющиеся предшественниками соответствующих *o*-метилехинонов.

– найдены соединения (производные 5Н-имидазо[2,1-*b*][1,3]бензоксазина и 1,5-дигидро-2Н-хромено[2,3-*d*]пиримидин-2,4(3Н)диона), подавляющие репродукцию вируса натуральной оспы.

**На защиту выносятся следующие положения:**

– методы синтеза 1Н-азол-1-илалкилфенолов на основе одностадийной конденсации азолов с *o*- и *n*-гидроксibenзиловыми спиртами в расплаве или растворе;

– закономерности химического поведения индолов в реакциях с гидроксibenзиловыми спиртами;

– синтез имидазолсодержащих конденсированных систем на основе галогенимадазолов и бензимидазолов, а также 2-метилмеркаптобензимидазола и салициловых спиртов;

**Апробация работы.** Материалы диссертации были доложены на конференциях: III Всероссийская конференция «Химия и химическая технология на рубеже тысячелетий» (Томск, 2004 г.), VIII Молодежная научная школа-конференция по органической химии (Казань, 2005 г.), Международная конференция по органической химии «Органическая химия от Бутлерова и Бейльштейна до современности» (Санкт-Петербург, 2006 г.), Международная научная конференция «Химия, химическая технология и биотехнология на рубеже тысячелетий» (Томск, 2006 г.), XIX Международная научно-техническая конференция «Химические реактивы, реагенты и процессы малотоннажной химии» (Уфа, 2006 г.).

**Публикации.** Основное содержание диссертации изложено в 4 научных статьях и 7 тезисах докладов.

**Объём и структура диссертации.** Диссертационная работа изложена на \_\_\_\_\_ страницах машинописного текста, включает введение, три главы: I. Обзор литературы (посвящён реакциям *o*- и *n*-метилехинонов с различными нуклеофильными агентами); II. Обсуждение экспериментальных результатов; III. Экспериментальная часть; выводы; список литературы ( 253 наименования ), приложение. Работа содержит 22 таблицы и 6 рисунков.

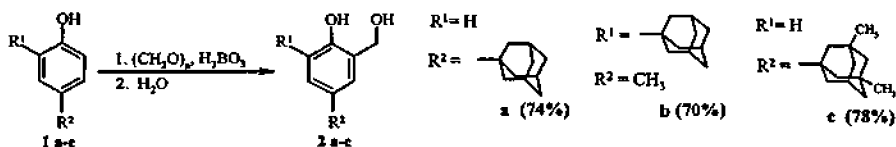
## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Исследования в работе проводились по двум направлениям: конденсация 1Н-азолов и индолов под действием гидроксibenзиловых спиртов (предшественников метилехинонов) с образованием ациклических продуктов и построение конденсированных систем на основе *o*-метилехинонов и азотсодержащих гетероциклов.

В качестве исходных соединений были использованы алкил-, арил-, галогензамещённые имидазолы и бензимидазолы, алкилзамещённые индолы, 6-хлорурацил, 1,2,4-триазол, 1,2,3-бензотриазол, 3,5-диметилпиразол, а также гидроксibenзиловые спирты.

Известно, что адамантный заместитель является фармакофорной группировкой, и многие производные адамантана применяются в качестве лекарственных препаратов.

Ранее неизвестные адамантилзамещённые гидроксibenзиловые спирты синтезированы гидроксиметилированием адамантилфенолов 1а-с при кипячении с избытком параформа в бензоле в присутствии борной кислоты в качестве катализатора:

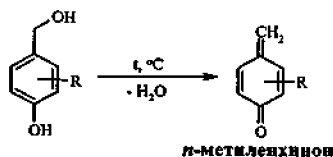
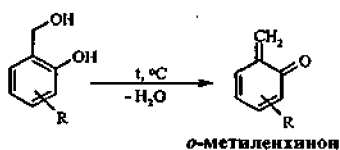


Однако в случае 4-(1-адамантил)резорцина данная реакция приводит к образованию олигомерных продуктов.

Гидроксibenзиловые спирты являются источниками метилехинонов, которые могут быть генерированы из них термически, фотохимически, под действием кислот, оснований и окислителей. Для генерирования метилехинонов кроме спиртов могут быть использованы 4Н-бензо[1,3,2]диоксаборинины, галогенметил-, тиометил-, алкоксиметилфенолы, аминометилфенолы и четвертичные аммонийные соли на их основе, однако, во многих случаях гидроксibenзиловые спирты более доступны и обладают большей устойчивостью по сравнению с другими предшественниками.

### 1. 1Н-Азолы в реакциях с гидроксibenзиловыми спиртами

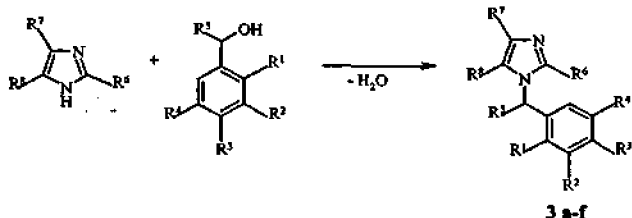
Нами исследовано взаимодействие между *o*- и *p*-гидроксibenзиловыми спиртами и рядом 1Н-азолов в расплаве при 160-165°C и при кипячении в среде ДМФА. В качестве азолов выбран ряд соединений, сильно различающихся по основности и нуклеофильности. Несмотря на значительное различие в значениях  $pK_a$  оснований, большинство использованных гетероциклов легко реагирует с гидроксibenзиловыми спиртами. Метилехинон генерируется *in situ* термически из спиртов, содержащих как донорные, так и акцепторные заместители:



Во время реакции молекулы азолов обеспечивают низкую стационарную концентрацию метиленихинонов, что препятствует их олигомеризации и приводит к высокому выходу продуктов N-бензилирования.

В пользу того, что в качестве интермедиатов образуются метиленихиноны, а не гидроксibenзильный карбокатион, свидетельствует тот факт, что многочасовое нагревание имидазола и анисового спирта, как в среде ДМФА, так и без растворителя, не приводит к образованию 1-(4-метоксibenзил)-1H-имидазола. Кроме того, m-гидроксibenзиловый спирт не вступает в реакцию конденсации с образованием соответствующих 3-(1H-азол-1-илметил)фенолов.

На основе имидазолов синтезирован следующий ряд 2- и 4-(имидазол-1-илалкил)фенолов:

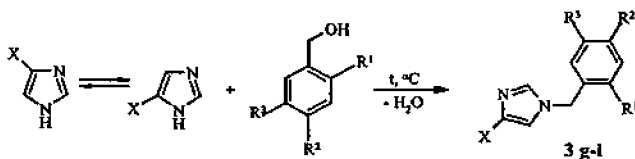


3. R<sup>1</sup>=OH; R<sup>4</sup>=NO<sub>2</sub> (a) (76%); R<sup>4</sup>=Br (b) (70%); R<sup>4</sup>=NO<sub>2</sub>, R<sup>5</sup>=CH<sub>3</sub> (c) (78%);  
R<sup>2</sup>=OH; R<sup>2</sup>=OCH<sub>3</sub> (d) (68%); R<sup>2</sup>=R<sup>5</sup>=CH<sub>3</sub> (e) (70%); R<sup>2</sup>=OCH<sub>3</sub>, R<sup>4</sup>=Br, R<sup>5</sup>=R<sup>6</sup>=Ph (f) (65%).  
Везде не указанные H.

Соединение 3a получено, кроме того, из бис(имидазол-1-ил)сульфооксида и 2-гидроксиметил-4-нитрофенола в среде кипящего ТГФ. Процесс также протекает через образование o-метиленихинона, который в данном случае генерируется при значительно более низкой температуре.

Вследствие таутомерии при алкилировании 4(5)-замещенных имидазолов возможно образование двух продуктов, соотношение которых определяется условиями реакции, электронными и стерическими эффектами заместителя, природой алкилирующего агента, растворителя. Стерический фактор всегда благоприятствует образованию 1,4-изомера. Что касается электронного эффекта заместителя в имидазольном кольце, то в нейтральной среде в случае механизма S<sub>E</sub>2' электронодонорные группы в положении 4(5) способствуют образованию продуктов 1,4-алкилирования, а акцепторные – 1,5.

При алкилировании 4(5)-нитроимидазола, 4(5)-фенилимидазола и 4(5)-(1-адмантил)имидазола гидроксibenзиловыми спиртами были выделены 1,4-изомеры:

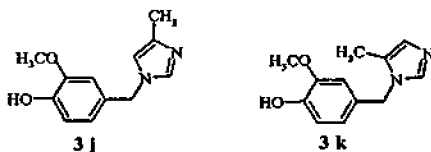


3: R<sup>1</sup>=OH, X=NO<sub>2</sub> (g) (65%); R<sup>1</sup>=OH, R<sup>2</sup>=NO<sub>2</sub>, X=Ph (h) (78%); R<sup>2</sup>=OH, X=Ad (i) (61%).  
Везде неуказанные H.

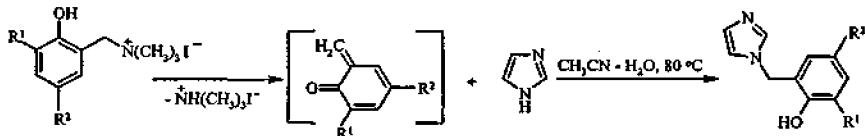
Данные факты объясняются следующим образом: в случае 4(5)-фенилимидазола в равновесной смеси преобладает 4-фенилимидазол, так как фенильная группа является акцепторной, вследствие чего более удаленный атом азота оказывается более основным. С другой стороны, акцепторные свойства фенильной группы и ее значительный стерический эффект делают минорный 5-фенилимидазол более реакционноспособным; и в итоге основным продуктом оказывается 1,4-дизамещенный имидазол.

В 4(5)-нитроимидазоле равновесие сминуто в сторону 4-таутомера в значительно большей степени, чем в случае 4(5)-фенилимидазола, но при использовании стерически объемного гидроксibenзилового спирта в качестве алкилирующего агента наблюдается образование 1,4-изомера из более реакционноспособного 5-нитроимидазола. В случае 4(5)-(1-адамантил)имидазола стерический фактор превалирует и образуется исключительно 1,4-изомер.

Взаимодействие 4(5)-метилимидазола с ванилиновым спиртом приводит к фенолам 3j и 3k примерно в равном соотношении, что объясняется одинаковым влиянием стерического и электронного эффектов, которые действуют в противоположных направлениях:



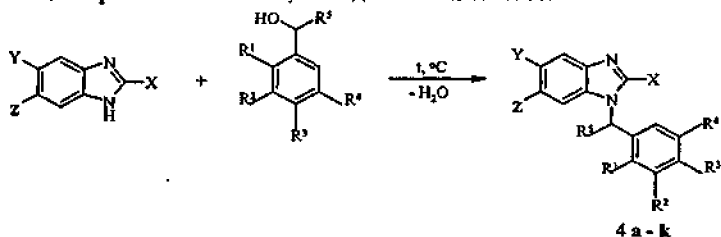
Термическая нестабильность 2-гидрокси-5-метоксibenзилового спирта не позволяет использовать его в качестве предшественника соответствующего метиленихиона. Вместе с тем, генерирование метиленихионов, содержащих электронодонорные группы, возможно при более низкой температуре из четвертичных аммониевых солей:



3: R<sup>1</sup>=H, R<sup>2</sup>=OCH<sub>3</sub> (l), (74%); R<sup>1</sup>=OCH<sub>3</sub>, R<sup>2</sup>=CHO (m), (76%)

Соединения, содержащие фрагмент бензилбензилимидазолов, представляют интерес благодаря разнообразной биологической активности и применению в качестве лекарственных препаратов. В связи с этим нами проведён синтез ряда 1Н-

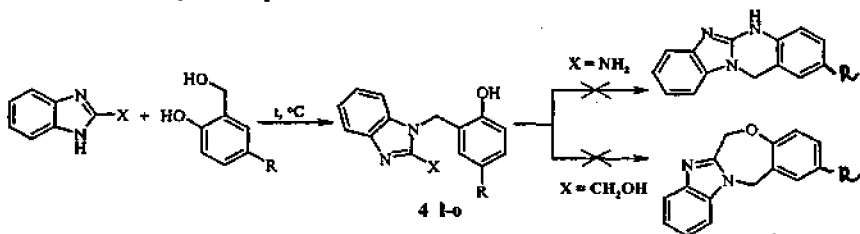
бензимидазол-1-илалкилфенолов, содержащих различные электронодонорные и электроноакцепторные заместители; выход составил 69-89%:



4. R<sup>1</sup>=OH: X=CF<sub>3</sub> (a) (69%); R<sup>4</sup>=Br, X=CF<sub>3</sub> (b) (72%); R<sup>4</sup>=NO<sub>2</sub>, X=CH<sub>3</sub> (c) (70%);  
 R<sup>4</sup>=NO<sub>2</sub>, X=*n*-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub> (d) (78%); R<sup>4</sup>=NO<sub>2</sub>, X=C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> (e) (75%); Y=Z=CH<sub>3</sub> (f) (71%);  
 R<sup>4</sup>=Br, Y=Z=CH<sub>3</sub> (g) (72%); R<sup>4</sup>=NO<sub>2</sub>, Y+Z=OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O (h) (80%);  
 R<sup>3</sup>=OH: R<sup>2</sup>=CHO (i) (77%); R<sup>2</sup>=X=CH<sub>3</sub> (j) (69%); R<sup>2</sup>=OCH<sub>3</sub>, X=CH<sub>3</sub> (k) (69%).  
 Везде не указанные H.

При проведении реакции между стерически затрудненным 2-(1-адамантил)бензимидазолом, а также 2,4,5-трифенилмидазолом и салициловым спиртом из реакционной массы были выделены только исходные азолы.

Несмотря на возможность образования 5,12-дигидробензимидазо[2,1-*b*]хиназолина (из 2-аминобензимидазола) и 6H,13H-бензимидазо[2,1-*c*][1,4]бензоксазепина (из 2-гидроксиметилбензимидазола) в исследованных условиях данные продукты не были получены; реакции останавливаются на стадии образования соответствующих фенолов:



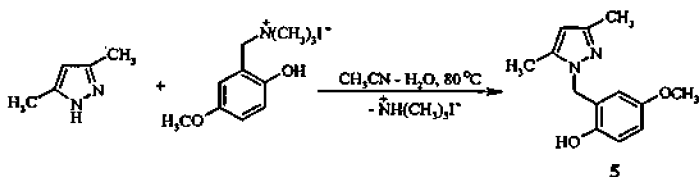
4. X=CH<sub>2</sub>OH (l) (68%); R=Br, X=CH<sub>2</sub>OH (m) (73%);  
 X=NH<sub>2</sub> (n) 66%; R=Br, X=NH<sub>2</sub> (o) (70%). Везде не указанные H.

Реакции 2-аминобензимидазола и салициловых спиртов протекают по эндоциклическому атому азота, а не экзоциклической аминогруппе, что подтверждается данными спектра ЯМР <sup>1</sup>H: протоны бензольного кольца гетероциклического остатка проявляются в виде несимметричного мультиплета в области 7.54-7.96 м. д. В ИК спектрах присутствуют полосы поглощения групп NH и OH, ассоциированных водородными связями в области 3200-2200 см<sup>-1</sup>.

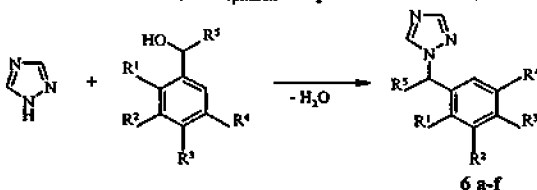
Конденсация 3,5-диметилпиразола с салициловым спиртом и в расплаве, и при кипячении в ДМФА даёт сложную смесь продуктов, разделить которую не удалось, но при нагревании с иодидом (2-гидрокси-5-метоксибензил)триметиламмония (более реакционноспособным предшественником *o*-метиленихинона) в среде водного



ацетонитрила был получен 2-(3,5-диметил-1Н-пиразол-1-илметил)-4-метоксифенол (5) с выходом 45%:



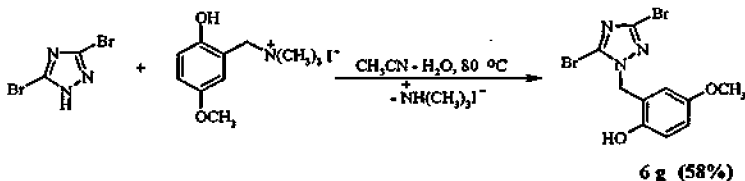
Взаимодействие 1,2,4-триазола с гидроксibenзиловыми спиртами может приводить к образованию продуктов  $N_{(1)}$ - и  $N_{(4)}$ -алкилирования. В первом случае в спектре ЯМР  $^1H$  протоны при атомах углерода триазольного фрагмента вследствие отсутствия симметрии должны проявляться в виде двух синглетов, тогда как во втором случае – в виде одного синглета. Данные спектров ЯМР  $^1H$  выделенных продуктов свидетельствуют об образовании продуктов алкилирования молекулы 1,2,4-триазола по первому атому азота: сигналы  $H_{\text{триазол-3}}$  проявляются в виде синглетов в области 7.80-8.26 м. д., а  $H_{\text{триазол-5}}$  при 8.37-8.62 м. д.:



6:  $R^1=OH$ ;  $R^2=Br$  (a) (74%);  $R^4=NO_2$  (b) (78%);  $R^4=NO_2$ ,  $R^2=CH_3$  (c) (74%);  
 $R^2=OH$ ;  $R^1=CH_3$  (d) (69%);  $R^2=OCH_3$  (e) (64%);  $R^2=CHO$  (f) (72%).

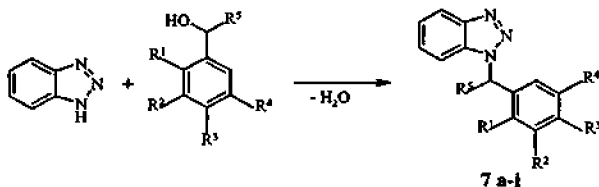
Везде не указанные H.

В реакции 3,5-дибром-1,2,4-триазола с *o*-метилхинонами потенциально возможно образование гетероциклических систем 9Н-[1,2,4]триазоло[5,1-*b*][1,3]бензоксазина или 5Н-[1,2,4]триазоло[3,4-*d*][1,3]бензоксазина, однако взаимодействие с иодидом (2-гидрокси-5-метоксибензил)триметиламмония и 3,5-дибром-1,2,4-триазолом приводит к образованию ациклического продукта вследствие недостаточной подвижности атома галогена в исходном азоле:



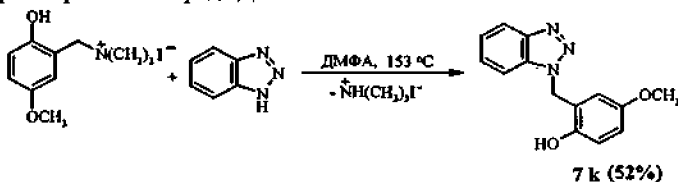
В последнее время 1Н-1,2,3-бензотриазол-1-илалкилфенолы находят все более широкое применение в синтетической органической химии, в частности, в синтезе *o*-алкил- и *o*-аминометилфенолов, 1,1-бис(2-гидроксиарил)алканов, каликсаренов, хроманов и др. В связи с этим осуществлён синтез ряда замещённых бензотриазолилалкилфенолов из гидроксibenзиловых спиртов и бензотриазола. В случае незамещённого бензотриазола ароматические протоны проявляются в виде двух симметричных относительно центра мультиплетов. Замещение по положению 2

не нарушает симметрии и не изменяет спектр в области ароматических протонов. В случае соединений 7а-й наличие сложных мультиплетов в области 6.90-7.47 м. д. свидетельствует о протекании N<sub>(1)</sub>-алкилирования:



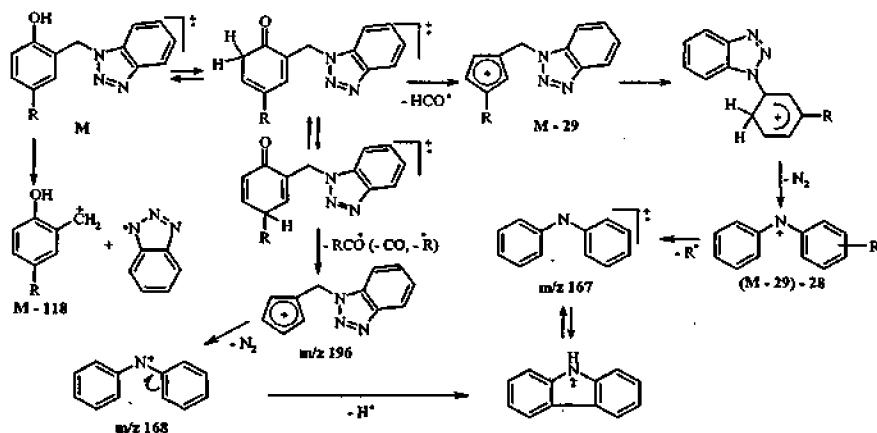
- 7: R<sup>1</sup>-OH; R<sup>4</sup>=NO<sub>2</sub> (a) (81%); R<sup>4</sup>=NO<sub>2</sub>, R<sup>5</sup>-CH<sub>3</sub> (b) (78%); R<sup>4</sup>-Br (c) (70%);  
 R<sup>2</sup>=NO<sub>2</sub>, R<sup>5</sup>=CH<sub>3</sub> (d) (80%);  
 R<sup>3</sup>-OH; R<sup>5</sup>=CH<sub>3</sub> (e) (74%); R<sup>2</sup>-OCH<sub>3</sub> (f) (64%); R<sup>2</sup>-OCH<sub>3</sub>, R<sup>4</sup>-Br (g) (69%);  
 R<sup>2</sup>-OCH<sub>3</sub>, R<sup>5</sup>-CH<sub>3</sub> (h) (69%); R<sup>4</sup>=NO<sub>2</sub> (i) (78%); R<sup>5</sup>-CHO (j) (79%).  
 Везде неуказанные H.

2-(1H-1,2,3-Бензотриазол-1-илметил)-4-метоксифенол (7k) получен взаимодействием 1,2,3-бензотриазола с нидидом (2-гидрокси-5-метоксибензил)триметиламмония при нагревании в среде ДМФА:



7 k (52%)

Более детально строение синтезированных соединений подтверждено при помощи масс-спектрометрии. Изученные вещества характеризуются достаточно интенсивными пиками молекулярных ионов. Основными направлениями масс-спектрометрического распада бензотриазолилалкилфенолов являются бензильный разрыв с образованием резонансно стабилизированных ионов и фенольный распад, заключающийся в элиминировании из молекулярного иона частиц HCO<sup>•</sup> и CO. Следует отметить, что во всех случаях бензильный распад доминирует над фенольным. Характерной особенностью масс-спектрометрического поведения 1H-1,2,3-бензотриазол-1-илалкилфенолов является то, что осколочные ионы, образовавшиеся в результате «фенольного» распада, далее элиминируют молекулу N<sub>2</sub> и превращаются в молекулярный ион карбазола (*m/z* 167). Схема фрагментации бензотриазолилалкилфенолов приведена на примере соединений 7 а, с:



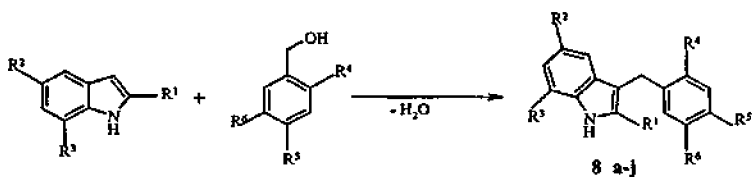
При действии на этанольный раствор ряда 1,2,3-бензотриазол-1-илметилфенолов раствором диазометана в диэтиловом эфире с высоким выходом протекает *O*-метилирование фенольной гидроксильной группы.

Метод получения 1Н-азолилметилфенолов конденсацией в расплаве имеет ряд преимуществ: продукты образуются с высоким выходом, не требуют очистки колоночной хроматографией, в ходе реакции не используется растворитель, метод легко масштабируется. В случае высокоплавиких гетероциклов реакцию можно проводить в среде кипящего ДМФА, а увеличение полярности растворителя (использование формамида) в ряде случаев позволяет проводить процесс уже при 70 °С.

Однако ряд азолов, имеющих малое значение  $pK_a$  основания и небольшой отрицательный заряд на пиридиниевом атоме азота (4,5-дигидроимидазол, диметилловый эфир имидазол-4,5-дикарбоновой кислоты, 2-бензоилимидазол), не вступает в реакцию с гидроксibenзиловыми спиртами.

## 2. Взаимодействие индолов с гидроксibenзиловыми спиртами

Соединения, содержащие в своей структуре фрагмент индола, имеют важное значение для живых организмов. В связи с этим исследованы пути превращения индолов под действием гидроксibenзиловых спиртов. Исходные 2-(1-адамантил)индолы получены по методу Бишлера из бромметил-1-адамантилкетона и анилинов. Синтез 1Н-индолилметилфенолов проводили двумя способами: эквимолярную смесь реагентов нагревали без растворителя при 160-170°С в течение 20 мин, либо кипятили в течение 6 ч в среде ДМФА. После очистки колоночной хроматографией выход продуктов составил 20-70%. Следует отметить, что наличие акцепторных групп в молекулах гидроксibenзиловых спиртов способствует увеличению выхода индолилметилфенолов.

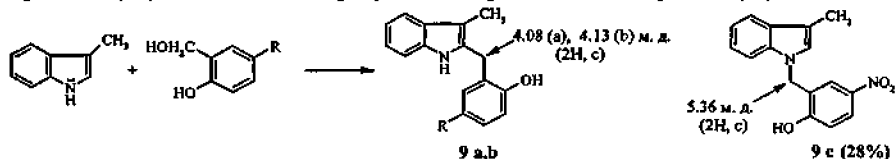


8. R<sup>4</sup>=OH: (a) 35%; R<sup>1</sup>=F (b) (22%); R<sup>2</sup>=I, R<sup>4</sup>=Br (c) (40%); R<sup>1</sup>=Ad (d) (28%);  
 R<sup>1</sup>=Ad, R<sup>4</sup>=Br (e) (37%); R<sup>1</sup>=Ad, R<sup>4</sup>=NO<sub>2</sub> (f) (49%); R<sup>1</sup>=Ad, R<sup>4</sup>=CH<sub>3</sub> (g) (36%);  
 R<sup>5</sup>=OH: R<sup>1</sup>=Ad (h) 32%; R<sup>1</sup>=Ad, R<sup>4</sup>=CHO (i) 70%;  
 R<sup>1</sup>=Ad, R<sup>2</sup>=CH<sub>3</sub> (j) 31%; R<sup>1</sup>=Ad, R<sup>2</sup>=CH<sub>3</sub> (k) 42%. Везде неуказанные H.

В обоих случаях (и при конденсации без растворителя, и при кипячении в ДМФА) из гидроксibenзильового спирта генерируется метиленхинон, который атакуется молекулой индола с образованием продуктов С-алкилирования по третьему положению. Возможное образование циклической системы 5a,6,10b,11-тетрагидрохромено[2,3-*b*]индола в условиях термического генерирования метиленхинонов отмечено не было. Следует отметить, что индолы в целом менее реакционноспособны по сравнению с большинством азолов в реакциях с гидроксibenзильовыми спиртами.

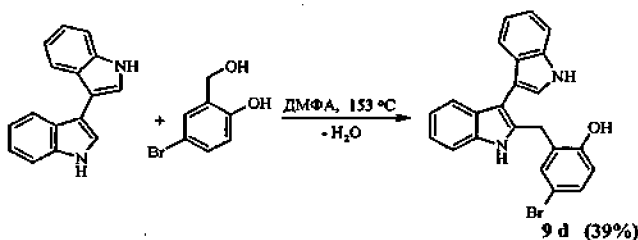
Данные спектров ИК и ЯМР <sup>1</sup>H соединений 8a-j подтверждают наличие в молекулах групп OH и NH. Величина химического сдвига для протонов метиленового звена в соединениях 8a-j находится в области 4.00-4.29 м. д. Если бы протекало алкилирование по атому N, то сигнал протонов данной группировки находился бы области 5.3-5.6 м. д.

В случае скатола реакция также первоначально идет по третьему положению с образованием 3,3-диалкил-3Н-индолиевого иона, а затем происходит миграция заместителя во второе положение (перегруппировка Планше). При взаимодействии скатола и 2-гидрокси-5-нитробензильового спирта наряду с продуктом С<sub>(2)</sub>-алкилирования (9b) был выделен и продукт алкилирования по атому азота (9c):

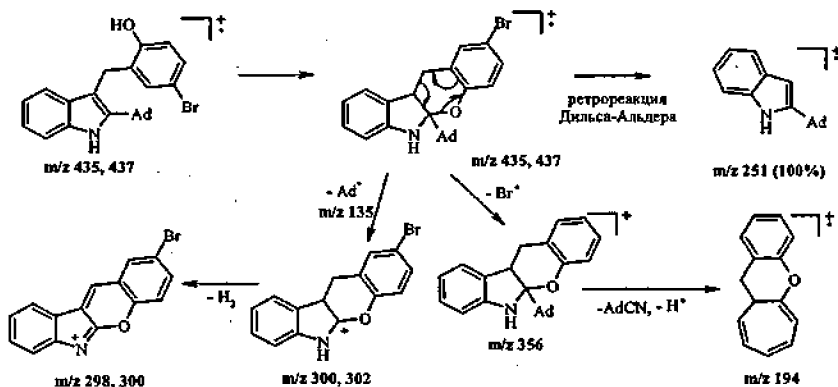


- 9: R=H (a) (30%), R=NO<sub>2</sub> (b) (34%)

Реакция между 3,3'-бисиндолом и 5-бромсалициловым спиртом (при эквимолярном соотношении реагентов) даёт продукт моноалкилирования по второму положению – 4-бром-2-[3-(1Н-индол-3-ил)-1Н-индол-2-илметил]фенол (9 d):



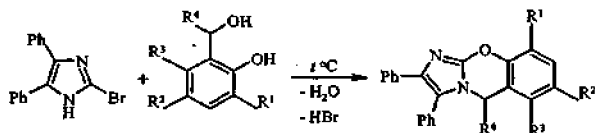
Типичная схема фрагментации 1H-индол-3-илметилфенолов при ионизации электронным ударом может быть представлена на примере 4-бром-2-[(2-(1-адамантил)-1H-индол-3-ил)метил]фенола (8e). Для подобного рода соединений преобладающим направлением распада является бензильный разрыв, однако, соответствующие пики в масс-спектре отсутствуют. Поэтому, скорее всего, сначала происходит перегруппировка молекулярного иона в циклическую структуру и далее основным путем распада является ретрореакция Дильса-Альдера:



### 3. Синтез 5H-имидазо[2,1-b][1,3]бензоксазинов и 12H-бензимидазо[2,1-b][1,3]бензоксазинов

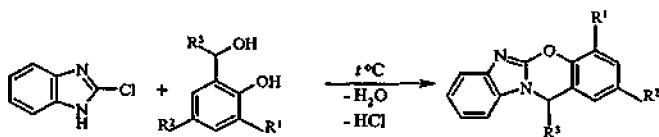
При наличии подходящего заместителя в молекуле азола в  $\alpha$ -положении к NH-группе возможно протекание внутримолекулярной гетероциклизации 1H-азол-1-илалкилфенолов. Нами исследована реакция 2-галогеназолов с *o*-гидроксibenзиловыми спиртами. При взаимодействии 2-бром-4,5-дифенилимидазола и салициловых спиртов получена неизвестная ранее гетероциклическая система 5H-имидазо[2,1-b][1,2]бензоксазина, а в случае 2-хлорбензимидазола синтезирована родоначальная структура ряда 12H-бензимидазо[2,1-b][1,3]бензоксазина.

Для синтеза 5Н-имидазо[2,1-*b*][1,3]бензоксазинов и 12Н-бензимидазо[2,1-*b*][1,3]бензоксазинов использовали конденсацию в расплаве при температуре 170°C. Выход продуктов 10а-н составляет 74-88%:



10 а-н

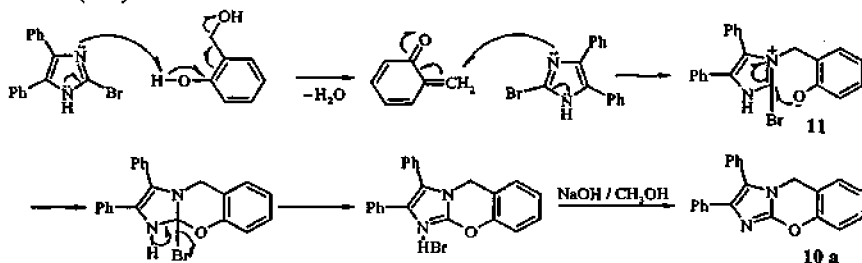
10: (а) (70%); R<sup>1</sup>=CH<sub>3</sub>, R<sup>3</sup>=*t*-Bu (b) (65%); R<sup>2</sup>=NO<sub>2</sub> (е) (75%);  
R<sup>2</sup>=NO<sub>2</sub>, R<sup>4</sup>=CH<sub>3</sub> (d) (80%); R<sup>1</sup>=NO<sub>2</sub>, R<sup>4</sup>=CH<sub>3</sub> (е) (77%); R<sup>2</sup>=Br (f) (81%);  
R<sup>2</sup>=COCH<sub>3</sub> (g) (76%); R<sup>1</sup>=Ad, R<sup>2</sup>=CH<sub>3</sub> (h) (69%). Везде не указанные Н.



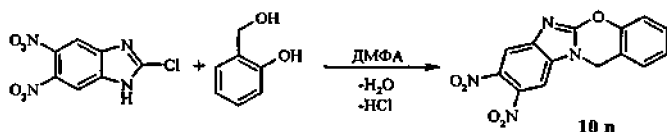
10 i-m

10: (i) (68%); R<sup>2</sup>=NO<sub>2</sub> (j) (77%); R<sup>2</sup>=NO<sub>2</sub>, R<sup>3</sup>=CH<sub>3</sub> (k) (85%);  
R<sup>2</sup>=Ad (l) (76%); R<sup>1</sup>=Ad, R<sup>2</sup>=CH<sub>3</sub> (m) (79%). Везде не указанные Н.

Процесс предположительно протекает через цвиттер-ионный интермедиат (11), образующийся в результате атаки *o*-метиленихинона молекулой 2-бром-4,5-дифенилимидазола; последующая внутримолекулярная циклизация и отщепление бромоводорода приводят к образованию 2,3-дифенил-5Н-имидазо[2,1-*b*][1,3]бензоксазина (10а):

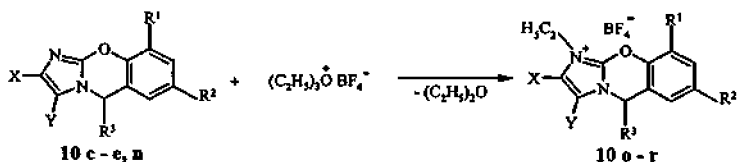


Высокая лабильность связи С-Cl по отношению к нуклеофильным агентам приводит к тому, что в результате сплавления 5,6-динитро-2-хлорбензимидазола с салициловым спиртом образуется сложная смесь продуктов, индивидуальные компоненты из которой выделить не удалось. Тем не менее, при кипячении исходных соединений в среде ДМФА соответствующий 8,9-динитро-12Н-бензимидазо[2,1-*b*][1,3]бензоксазин (10п) получен с выходом 68%:



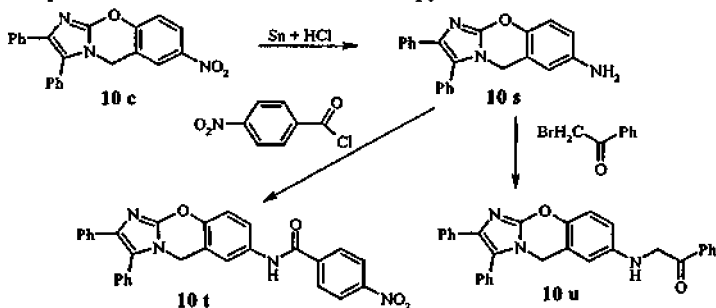
Соединения **10a-n** устойчивы к кислотному и щелочному гидролизу; гетероциклическая система имидазо[2,1-*b*][1,3]бензоксазина не раскрывается под действием аммиака, гидразина,  $\text{HBr}$ ,  $\text{HI}$ . Несмотря на то, что при окислении в имидазо[2,1-*b*][1,3]бензоксазинах метиленовой группы в карбонильную должна образовываться единая сопряженная система, многочасовое кипячение с избытком  $\text{SeO}_2$  в диоксане не приводит к соответствующим 5-оксоимидазо[2,1-*b*][1,3]бензоксазинам.

В нейтральных условиях для 1-замещенных азолов характерно алкилирование по пиридиниевому атому азота, однако в случае имидазо[2,1-*b*][1,3]бензоксазинов реакция протекает только под действием сильных алкилирующих агентов, в частности, тетрафторбората триэтилоксония:



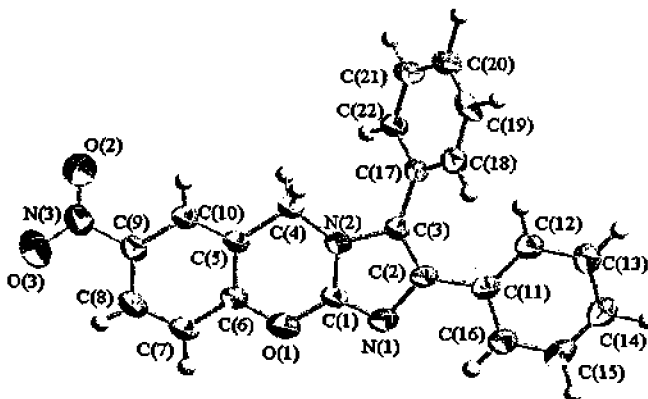
**10:**  $\text{X}=\text{Y}=\text{Ph}$ ,  $\text{R}^2=\text{NO}_2$  (o);  $\text{X}=\text{Y}=\text{Ph}$ ,  $\text{R}^2=\text{NO}_2$ ,  $\text{R}^3=\text{CH}_3$  (p);  
 $\text{X}=\text{Y}=\text{Ph}$ ,  $\text{R}^1=\text{NO}_2$ ,  $\text{R}^3=\text{CH}_3$  (q);  $\text{X}+\text{Y}=(\text{CH}_3)$ ,  $\text{R}^2=\text{NO}_2$ ,  $\text{R}^3=\text{CH}_3$  (r);  
 Везде неуказанные H.

В случае амина (**10s**), полученного восстановлением соответствующего нитросоединения (**10c**) оловом в соляной кислоте, действие избытка алкилирующего или алкилирующего агента не приводит к кватернизации по пиридиниевому атому азота. Реакция протекает исключительно по аминогруппе:



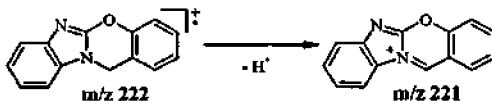
Рентгеноструктурное исследование монокристалла 7-нитро-2,3-дифенил-5H-имидазо[2,1-*b*][1,3]бензоксазина показало, что имидазо[2,1-*b*][1,3]бензоксазиновый цикл имеет практически плоское строение, несмотря на то, что в него включен атом углерода в  $sp^3$ -гибридном состоянии; максимальное отклонение торсионного угла от

значения для идеально плоской структуры составляет  $3.87^\circ$ . Фенильная группа  $C_{(11)}...C_{(16)}$  практически компланарна с имидазо[2,1-*b*][1,3]бензоксазиновым циклом, торсионный угол  $C_{(3)}-C_{(2)}-C_{(11)}-C_{(16)}$   $178.71^\circ$ . Плоскость фенильной группы  $C_{(17)}...C_{(22)}$  составляет с плоскостью имидазо[2,1-*b*][1,3]бензоксазинового цикла двугранный угол  $112.28^\circ$ , что свидетельствует об отсутствии сопряжения. Молекулы в кристалле образуют стопки вдоль кристаллографического направления (0 0 1), а внутри каждой стопки молекулы ориентированы между собой "голова к хвосту".



Для 5H-имидазо[2,1-*b*][1,3]бензоксазинов и 12H-бензимидазо[2,1-*b*][1,3]бензоксазинов 10а-г характерно наличие в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  сигналов протонов метиленовых и метиновых звеньев в области 4.90–6.01 м. д., сигналы ароматических протонов проявляются при 6.97–8.49 м. д. В ИК спектрах отсутствуют полосы поглощения, отвечающие наличию групп OH и NH, что подтверждает циклическую структуру соединений.

Бензоксазины характеризуются интенсивными пиками молекулярных ионов. В случае незамещенного 12H-бензимидазо[2,1-*b*][1,3]бензоксазина (10i) наиболее интенсивный пик отвечает потере атома водорода из молекулярного иона, что объясняется образованием единой цепи сопряжения:

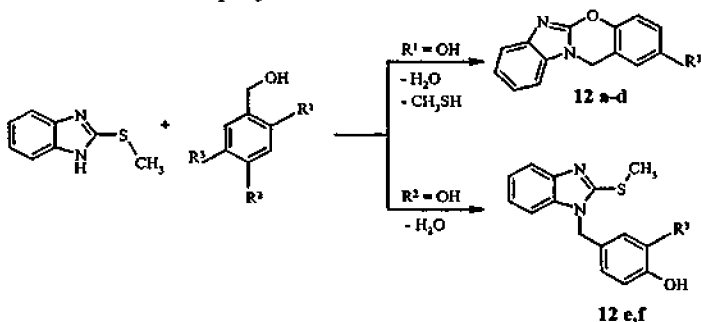


#### 4. Взаимодействие 2-метилмеркаптобензимидазола с гидроксibenзиловыми спиртами

Известно, что метилмеркаптогруппа во 2-ом положении бензимидазола, так же как и атомы галогенов, может замещаться под действием различных нуклеофилов. Нами проведена реакция между 2-метилмеркаптобензимидазолом и рядом гидроксibenзиловых спиртов. В случае салициловых спиртов протекает

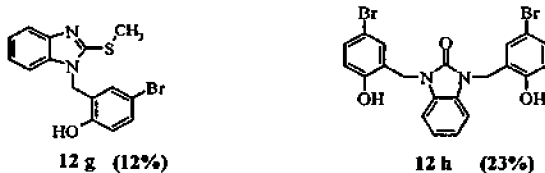


алкилирование по пиридиниевому атому азота с последующим внутримолекулярным *исо*-замещением метилмеркаптогруппы; *п*-гидроксиметилбензиловые спирты реагируют с образованием ациклических продуктов:

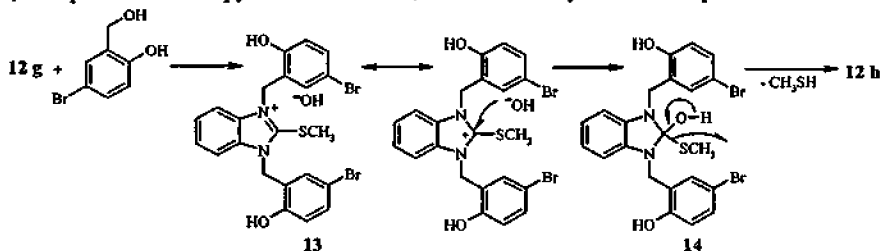


12: a (64%); R<sup>1</sup>=Br (b) (56%); R<sup>1</sup>=NO<sub>2</sub> (c) (%); R<sup>1</sup>=COCH<sub>3</sub> (d) (74%); e (67%); R<sup>2</sup>=CHO (f) (69%). Везде не указанные H.

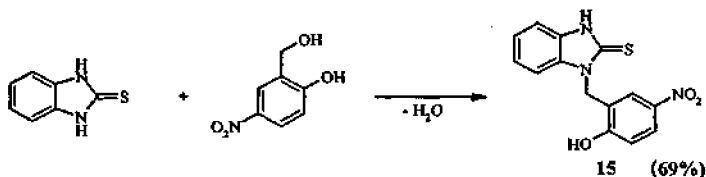
При взаимодействии 2-метилмеркаптобензимидазола и 5-бромсалицилового спирта из реакционной массы кроме соединения 12b были выделены 4-бром-2-[(2-метилтио-1H-бензимидазол-1-ил)метил]фенол (12g) и 1,3-бис(5-бром-2-гидроксibenзил)-1,3-дигидро-2H-бензимидазол-2-он (12h):



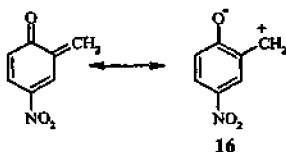
Бензимидазольон (12h) образуется в результате атаки метиленимином пиридиниевого атома азота в бензимидазолилметилфеноле (12g), что приводит к иммониевому иону (13). Последующее присоединение гидроксид-иона дает аддукт 14, который стабилизируется за счет отщепления молекулы метилмеркаптана:



В реакции 2-меркаптобензимидазола с 2-гидроксиметил-4-нитрофенолом в среде ДМФА был выделен только продукт N-алкилирования — 1-(2-гидрокси-5-нитробензил)-1,3-дигидро-2H-бензимидазол-2-тион (15):



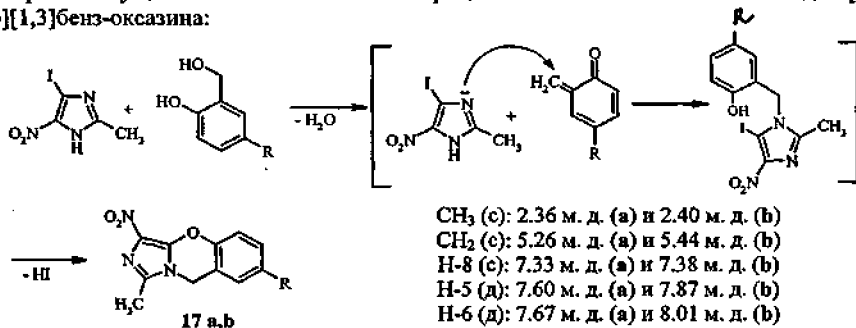
Наличие двух реакционных центров в молекуле меркаптобензимидазола позволяет предположить протекание реакции, как по атому азота, так и серы. В ИК спектре соединения 15а проявляется интенсивная полоса поглощения в области  $1200 \text{ см}^{-1}$ , отвечающая группе  $\text{C}=\text{S}$ . Кроме того, величина химического сдвига для протонов метиленового звена (5.47 м. д.) имеет типичное значение для фрагмента  $>\text{N}-\text{CH}_2-\text{Ar}$ . Высокая степень разделения заряда в *o*-метиленкиноне, обусловленная вкладом биполярной структуры (16), делает его достаточно жёсткой кислотой, и согласно принципу Пирсона он координируется по месту с наибольшей электронной плотностью – атому азота.



### 5. Синтез 9H-имидазо[5,1-b][1,3]бензоксазинов

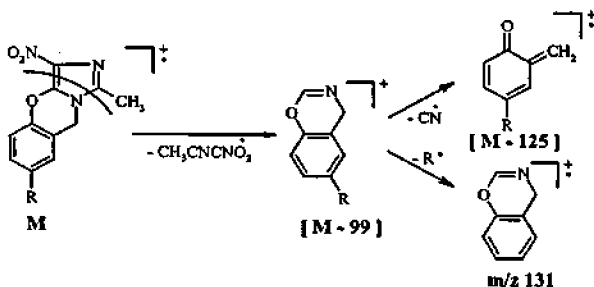
Разнообразная биологическая активность многих производных имидазолов и бензоксазинов побуждает к синтезу конденсированных гетероциклов, включающих одновременно оба подобных фрагмента.

При взаимодействии 4-iod-2-метил-5-нитроимидазола с салициловыми спиртами осуществлён синтез новой гетероциклической системы — 9H-имидазо[5,1-b][1,3]бенз-оксазина:

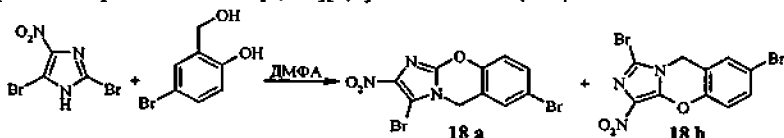


17: R=Br (a) (66%); R=NO<sub>2</sub> (b) (51%)

В ИК спектрах соединений 17а,б отсутствуют полосы поглощения, отвечающие наличию групп OH и NH. Соединения характеризуются интенсивными пиками молекулярных ионов; основным направлением распада является превращение в катион 1,3-бензоксазиния, дальнейший распад которого реализуется по двум направлениям - потеря нитрильной группы или заместителя в бензольном кольце:



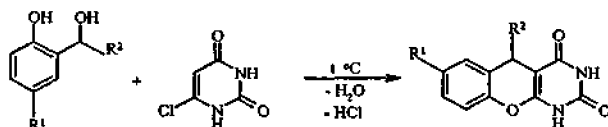
2,5-Дибром-4-нитроимидазол реагирует с 4-бром-2-гидроксибензилфенолом с образованием смеси 3,7-дибром-2-нитро-5Н-имидазо[2,1-*b*][1,3]бензоксазина (18а) и 1,7-дибром-3-нитро-9Н-имидазо[5,1-*b*][1,3]бензоксазина (18б):



В ИК спектрах соединений 18 а,б отсутствуют полосы, отвечающие поглощению групп NH и OH, что подтверждает образование циклической структуры. В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  имеются сигналы протонов метиленового звена (5.20 и 5.24 м. д.), и ароматических протонов (7.34-7.74 м. д.); в спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  имеется набор близкорасположенных сигналов, отвечающих продуктам 18 а,б. Вид кластера молекулярного иона свидетельствует о наличии двух атомов брома в молекуле.

## 6. Синтез 1,5-дигидро-2Н-хромено[2,3-*d*]пиримидин-2,4(3Н)дионов

5-Деаза-10-оксафлавины встречаются в природе в качестве структурного фрагмента в ряде коэнзимов и проявляют широкий спектр биологического действия. Для синтеза 1,5-дигидро-5-деаза-10-оксафлавинов (1,5-дигидро-2Н-[2,3-*d*]пиримидин-2,4(3Н)дионов) эквимолярную смесь *o*-гидроксибензиловых спиртов и 6-хлорурацила нагревали в среде ДМФА и после очистки перекристаллизацией из этанола или ДМФА получали хроматографически однородные продукты с выходами 45-82%.

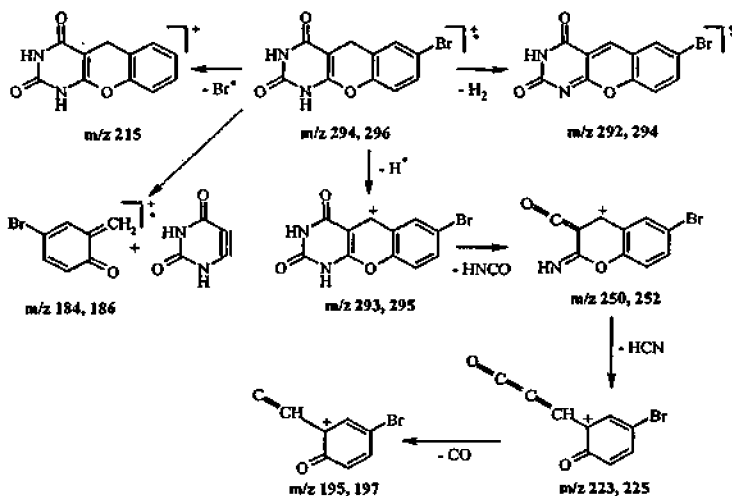


19: (a) (45%); R<sup>1</sup>=Br (b) (64%); R<sup>1</sup>=NO<sub>2</sub> (e) (82%); R<sup>1</sup>=NO<sub>2</sub>, R<sup>2</sup>=CH<sub>3</sub> (d) (75%); R<sup>1</sup>=COCH<sub>3</sub> (e) (71%).  
Везде неуказанные H.

Первоначально *o*-метиленион алкилирует хлорурацил по атому С-5, далее происходит внутримолекулярная циклизация и отщепление молекулы хлороводорода, что приводит к 1,5-дигидро-2Н-[2,3-*d*]пиримидин-2,4(3Н)диону. Следует отметить, что *p*-гидроксibenзильовый спирт не вступает в реакцию с 6-хлорурацилом; незамещенный урацил также не реагирует с салициловым спиртом.

В ИК спектрах соединений 19 а-е присутствуют интенсивные полосы поглощения, отвечающие колебаниям ассоциированных водородными связями NH-групп (3400-2700 см<sup>-1</sup>) и карбонильных групп (1728-1710 и 1655 см<sup>-1</sup>). В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H протоны метиленового звена проявляются в области 3.52-3.63 м. д., а протоны при атомах азота - в виде двух уширенных синглетов в области 11 и 12 м. д.

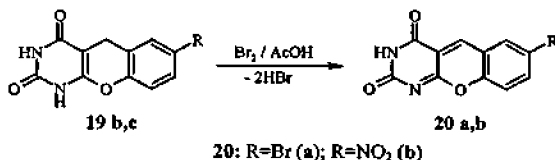
Типичный путь распада подобных соединений при ионизации электронным ударом представлен на примере 7-бром-1,5-дигидро-2Н-хромено[2,3-*d*]пиримидин-2,4(3Н)-диона (19 б):



Главное направление фрагментации - отщепление атома водорода метиленового звена, приводящее к образованию единой сопряженной системы, и последующий ретродиеновый распад кольца с отщеплением изоциановой кислоты. Большинство интенсивных пиков осколочных ионов отвечают последующему распаду осколков, образующихся путем ретродиенового распада. Соединения

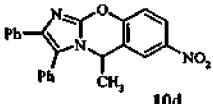
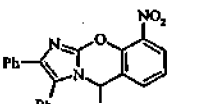
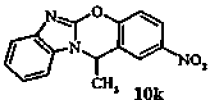
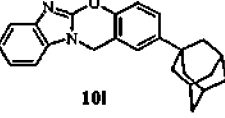
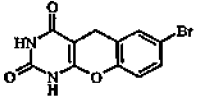
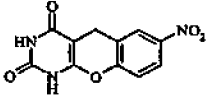
характеризуются интенсивными пиками молекулярных ионов и, в целом, низкой селективностью фрагментации.

Под действием брома в уксусной кислоте 1,5-дигидро-2Н-хромено[2,3-*d*]пиримидин-2,4(3Н)-дионы легко подвергаются ароматизации в 2Н-хромено[2,3-*d*]пиримидин-2,4(3Н)-дионы:



### Изучение активности синтезированных соединений по отношению к вирусу натуральной оспы

Образцы полученных в данной работе соединений были исследованы на противовирусную активность в ГНЦ ВБ "Вектор" (г. Кольцово, Новосибирская обл.). Вирусингибирующее действие оценивалось на культурах клеток Vero по отношению к вирусу осповакцины (*Variola Vaccinia*), штамм ЛИВП, применяемый для вакцинации населения. Испытания показали, что 2-(1-адамантил)-12Н-бензимидазо[2,1-*b*][1,3]бензоксазин (10l), 5-метил-9-нитро-2,3-дифенил-5Н-имидазо[2,1-*b*][1,3]бензоксазин (10e) и 7-бром-1,5-дигидро-2Н-хромено[2,3-*d*]пиримидин-2,4(3Н)-дион (19b) проявляют умеренную активность против вируса натуральной оспы в сочетании с низкой токсичностью.

Соединение	TC <sub>50</sub> μг/мл	IC <sub>50</sub> μг/мл	Соединение	TC <sub>50</sub> μг/мл	IC <sub>50</sub> μг/мл
 10d	12.9	24.2	 10e	>100	92
 10k	7.1	2.29	 10l	70	4.20
 19b	-	90	 19c	>100	100

## ВЫВОДЫ

1. На основе конденсации различных 1Н-азолов с *о*- и *п*-гидроксибензиловыми спиртами синтезирован широкий ряд 1Н-азол-1-илакилфенолов, установлены некоторые закономерности и определены границы применимости метода.

2. Определены направления превращения индолов в реакциях с гидроксибензиловыми спиртами. В условиях термического генерирования метилехинонов образуются термодинамически более устойчивые ациклические продукты — 1Н-индолилметилфенолы.

3. Разработан препаративный метод синтеза производных новых гетероароматических систем с узловым атомом азота — 5Н-имидазо[2,1-*b*][1,3]бензоксазина и 9Н-имидазо[5,1-*b*][1,3]бензоксазина, основанный на одностадийной конденсации галогенимидазолов и салициловых спиртов.

4. Предложен новый способ получения гетероциклической системы 12Н-бензимидазо[2,1-*b*][1,3]бензоксазина из 2-хлор- или 2-метилмеркаптобензимидазола и салициловых спиртов, отличающийся высокими выходами продуктов и доступностью исходных реагентов.

5. Взаимодействием 6-хлорурацила и салициловых спиртов осуществлён синтез новых производных 1,5-дигидро-2Н-хромено[2,3-*d*]пиримидин-2,4(3Н)-дионов, которые под действием брома в уксусной кислоте подвергаются ароматизации в 2Н-хромено[2,3-*d*]пиримидин-2,4(3Н)-дионы.

6. Изучение биологической активности синтезированных веществ выявило соединения в рядах 5Н-имидазо[2,1-*b*][1,3]бензоксазинов, 12Н-бензимидазо[2,1-*b*][1,3]бензоксазинов и 1,5-дигидро-2Н-хромено[2,3-*d*]пиримидин-2,4(3Н)дионов, обладающие умеренной активностью против вируса натуральной оспы в сочетании с низкой токсичностью.

*Основное содержание диссертации изложено в следующих работах:*

1. Н.Е. Сидорина, В.А. Осянин. Новый подход к синтезу имидазо[2,1-*b*][1,3]бензоксазинов. // *Химия гетероцикл. соединений*. 2005. № 9. С. 1406-1407.

2. В.А. Осянин, Н.Е. Сидорина. Синтез имидазо[2,1-*b*][1,3]бензоксазинов на основе 2-галогенимидазолов и салициловых спиртов // *Изв. ВУЗов. Химия и хим. технология*. 2005. Т. 48. № 10. С. 83-85.

3. Н.Е. Сидорина, В.А. Осянин. Синтез некоторых адамантилзамещённых 2-гидроксибензиловых спиртов и 12Н-имидазо[2,1-*b*][1,3]бензоксазинов на их основе. // *Изв. ВУЗов. Химия и хим. технология*. 2006. Т. 49. № 6. С. 91-93.

4. В.А. Осянин, Н.Е. Сидорина. Синтез новой гетероциклической системы имидазо[5,1-*b*][1,3]бензоксазина. // Химия гетероцикл. соединений. 2006. Рег. номер 33П-06. Принята к печати.

5. Н.Е. Сидорина, В.А. Осянин. Конденсация 1,2,4-триазола с *o*- и *p*-гидроксибензиловыми спиртами. // Материалы Межд. конф. по органической химии "Органическая химия от Бутлерова и Бейльштейна до современности". Тезисы доклада. Санкт-Петербург. 2006. С. 345.

6. В.А. Осянин, Н.Е. Сидорина, М.А. Пименова. Исследование взаимодействия индолов с салициловыми спиртами. // Материалы Межд. конф. по органической химии "Органическая химия от Бутлерова и Бейльштейна до современности". Тезисы доклада. Санкт-Петербург. 2006. С. 321.

7. В.А. Осянин, Н.Е. Сидорина, Е.Л. Голуб. Препаративный способ получения 1,5-дигидро-5-деаза-10-оксафлавинов. // Материалы IV Межд. конф. "Химия, химическая технология и биотехнология на рубеже тысячелетий". Тезисы доклада. Томск. 2006. С.277-278.

8. В.А. Осянин, Н.Е. Сидорина, Д.В. Дошкин. 2-Метилтиобензимидазол в синтезе 12Н-бензимидазо[2,1-*b*][1,3]бензоксазинов. // Материалы XIX Межд. конф. "Химические реактивы, реагенты и процессы малотоннажной химии". Тезисы доклада. Уфа. 2006. 36-38.

9. В.А. Осянин, Н.Е. Сидорина. Взаимодействие некоторых замещённых гидроксибензиловых спиртов с имидазолом // Естествознание и гуманизм. Сборник научных работ. Т. 1. № 1. Томск. 2004. С. 49.

10. Н.Е. Сидорина, В.А. Осянин, П.Л. Пурьгин. Гидроксиэтилирование адамантилфенолов. // Материалы III Всерос. конф. "Химия и химическая технология на рубеже тысячелетий". Тезисы доклада. Томск. 2004. С. 87-88.

11. Н.Е. Сидорина, В.А. Осянин. Взаимодействие 2-галогенимидазолов с некоторыми нитросалициловыми спиртами. // Материалы VIII Молодежной научной школы-конференции по органической химии. Тезисы доклада. Казань. 2005. С. 307.

Размножено в соответствии с решением диссертационного совета

Д 212.217.05

от 31.10.2006 № 12 в количестве 108 экз.

Подписано в печать 31 октября 2006 г.

Формат 60x84/16. Бумага офсетная. Печать оперативная.

Объем 1 п.л. Тираж 108 экз. Заказ № 1316

443011 г. Самара, ул. Академика Павлова, 1

Отпечатано УОП СамГУ







