

На правах рукописи

Митянов Виталий Сергеевич

**Разработка метода регионаправленного
синтеза 2-незамещенных
1-арилимидазолов и их N-оксидов**

02.00.03 – ОРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Москва – 2014

Работа выполнена на кафедре технологии тонкого органического синтеза и химии красителей Российского химико-технологического университета имени Д.И. Менделеева

Научный руководитель: доктор химических наук, профессор
Перевалов Валерий Павлович,
заведующий кафедрой технологии тонкого органического синтеза и химии красителей РХТУ им. Д.И. Менделеева

Официальные оппоненты: доктор химических наук, профессор
Юровская Марина Абрамовна,
ведущий научный сотрудник
кафедры органической химии
Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова

кандидат химических наук,
старший научный сотрудник
Хан Ир Гвон,
заведующий научно-производственным отделом 2
ФГУП ГНЦ «НИОПИК»

Ведущая организация: **Институт органической химии
имени Н.Д. Зелинского Российской академии наук**

Защита состоится 26 сентября 2014 года в 10⁰⁰ часов на заседании диссертационного совета Д 212.204.04 при РХТУ им. Д. И. Менделеева (125047 г. Москва, Миусская пл., д. 9) в конференц-зале (ауд. 443).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-библиотечном центре РХТУ им. Д.И. Менделеева.

Автореферат диссертации разослан

2014 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
Д 212.204.04

Бухаркина Т.В.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. Традиционными задачами органической химии являются: разработка эффективных методов синтеза новых соединений, исследование особенностей строения, реакционной способности и возможных практических применений новых веществ. Среди всего многообразия органических веществ значительную долю составляют гетероциклические соединения. Одними из наиболее теоретически важных и практически ценных классов являются пятичленные азотсодержащие гетероциклы, в частности имидазолы, богато представленные среди природных и биологически активных соединений.

Несмотря на огромное количество работ, посвященных различным аспектам химии имидазолов, многие проблемы остаются нерешёнными. В частности, для многих важных классов имидазолов отсутствуют удобные методы синтеза. Так, хорошо известный способ синтеза N-оксидов имидазолов путем конденсации монооксимов α -дикетонов с аминами и альдегидами, как правило, не позволяет получать N-оксиды 1-арилимидазолов со свободным вторым положением. Считается, что основной причиной является нестабильность данных соединений и их склонность к легкой перегруппировке 1-арилимидазол-2-оны.

Цель работы. Разработка метода синтеза, изучение закономерностей образования и особенностей строения 1-арилимидазолов и их N-оксидов.

Научная новизна. Основным результатом проведенных исследований является разработка нового эффективного метода синтеза 1-арилимидазолов. Предложенная синтетическая схема заключается в получении 1-арилимидазолов в виде стабильных комплексов их N-оксидов и последующем восстановлении N-оксидной функции.

Найдено, что конденсация монооксимов α -дикетонов с ароматическими аминами и формальдегидом в присутствии эфира трифторида бора приводит к образованию ранее неизвестных стабильных донорно-акцепторных комплексов трифторида бора с N-оксидами 1-арилимидазолов. Установлены возможности и ограничения данной реакции, а также особенности строения образующихся комплексов. Показано, что:

- данная конденсация открывает удобный путь к 1-арилимидазолам, содержащим в 4 и 5 положениях алкильные, арильные и ацильные заместители;

- комплексы трифторида бора с N-оксидами 1-арил-4-карбамоилимидазолов не образуются, однако сами N-оксиды можно получить с превосходными выходами. Эти соединения весьма устойчивы в силу образования прочной внутримолекулярной водородной связи между N-оксидным атомом кислорода и NH-протоном амидной группы;

- данным способом не удается получить комплексы N-оксидов 1-арилимидазолов, содержащих в 4 положении этоксикарбонильную группу, которая препятствует образованию прочной связи между трифторидом бора и N-оксидным атомом кислорода.

Предложенный синтетический подход экспериментально проиллюстрирован на примере получения широкого ряда новых 1-арилимидазолов с различными функциональными группами в арильной части и 4, 5 положениях имидазольного кольца, в том числе труднодоступных 1,5-диарилимидазолов.

Практическая значимость. Разработан простой и эффективный метод получения 1-арилимидазолов и их N-оксидов. С помощью этого метода синтезирован ряд новых производных имидазола, перспективных как с точки зрения возможностей их дальнейшей функционализации, так и с точки зрения потенциальной биологической активности. В частности, получен ряд гетероциклических аналогов природного противоракового препарата комбретастина А-4.

Личный вклад автора заключается в выполнении всех этапов диссертационной работы, от постановки цели и задач исследования, планирования и проведения эксперимента до обсуждения полученных результатов, формулирования выводов и написания статей.

Апробация работы. Основные результаты работы докладывались на III Международной конференции «Химия гетероциклических соединений» (Москва, 2010); VII, VIII и IX Международном конгрессе молодых учёных по химии и химической технологии (Москва, 2011, 2012 и 2013); Всероссийской конференции «Органический синтез: химия и технология» (Екатеринбург, 2012); Международной научной конференция студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов-2012» (Москва, 2012).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 8 работ: 2 статьи в международных журналах и тезисы 6 докладов конференций различных уровней.

Объем и структура работы. Диссертация изложена на 164 страницах машинописного текста и состоит из литературного обзора, обсуждения результатов исследования, экспериментальной части, выводов, списка цитируемой литературы из 174 наименований, содержит 29 таблиц, 47 схем, 2 рисунка и 25 приложений.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Одним из основных методов синтеза N-оксидов имидазолов является конденсация монооксимов α -дикетонов с аминами и альдегидами. Однако для получения N-оксидов 2-незамещённых 1-арилимидазолов этот способ оказался непригоден. Первые попытки получить эти соединения катализируемой кислотой конденсацией монооксимов α -дикетонов либо с ароматическими аминами и формальдегидом, либо с предварительно полученными N-арилметиленаминами были предприняты еще в 70-х годах XX века. Оба способа не привели к успеху, позволив получить лишь ограниченный набор соединений, как правило, с низкими выходами. Методы синтеза, основанные на конденсации α -аминооксимов с ортомуравьиным эфиром или конденсации α -дииминов с альдоксимами также дают низкие выходы N-оксидов 1-арилимидазолов; кроме того исходные α -диимины и α -аминооксими зачастую труднодоступны.

Основной причиной неудач, по-видимому, является лабильность N-оксидов 2-незамещённых имидазолов. И, в частности, их склонность к легкой перегруппировке имидазол-2-оны, возможной как в процессе синтеза, так и на стадиях выделения и очистки продукта реакции.

1. Получение 1-арил-4,5-диметил-1H-имидазолов

Мы предположили, что стабилизировать N-оксиды 2-незамещённых 1-арилимидазолов можно, получая их в виде N-алкокси- (N-ацилокси-) производных, исходя из α -алкокси- (α -ацилокси)иминокетонов или связывая их в какой-либо комплекс в процессе синтеза.

Действительно, конденсация монооксима бутан-2,3-диона **2** с формальдегидом и ароматическими аминами **1a-з** в присутствии эквимольного количества эфирата трифторида бора приводит к комплексам трифторида бора с N-оксидами 1-арил-4,5-диметил-1Н-имидазолов **4a-з** с выходами 55-85% (схема 1).

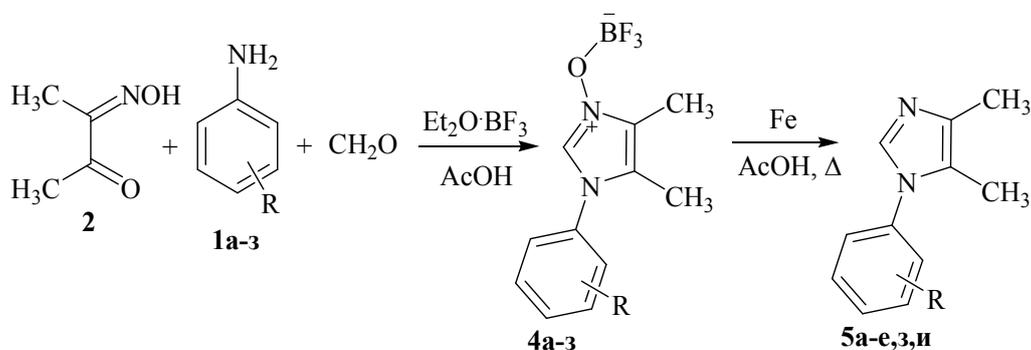


Схема 1

R = H (**a**); 2,4,6-(CH₃)₃ (**б**); 4-OCH₃ (**в**); 2,4,6-(OCH₃)₃ (**г**); 3-F (**д**); 3-Cl (**е**); 4-NO₂ (**ж**); 3-Рy (**з**); 4-NH₂ (**и**).

В реакцию легко вступают ароматические амины, содержащие, как электронно-донорные (п-анизидин **1б**, мезидин **1в**, 2,4,6-триметоксианилин **1г**), так и электронно-акцепторные группы (4-нитроанилин **1ж**, 3-аминопиридин **1з**), а также сильно стерически затруднённые ариламины (мезидин **1б**, 2,4,6-триметоксианилин **1г**). Оснóвность ароматического амина не оказывает заметного влияния на выход продукта конденсации.

Проведение конденсации оксима **2** с 1,3,5-триарил-1,3,5-триазианами **3** вместо комбинации ариламина **1** и формальдегида позволяет в некоторых случаях получить бортрифторидные комплексы **4** с бóльшими выходами, а также исключить из реакционной массы то значительное количество воды, которое вносится с раствором формалина (схема 2).

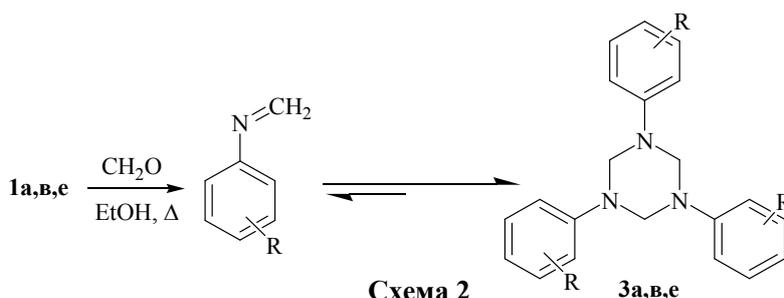


Схема 2

R = H (**a**); 4-OCH₃ (**в**); 3-Cl (**е**).

Как упоминалось выше, N-оксиды 2-незамещенных имидазолов при нагревании их в растворе способны претерпевать перегруппировку в имидазол-2-оны, зачастую это происходит уже в процессе синтеза, а также при кипячении в некоторых растворителях и при перекристаллизации. В противоположность этому, производные **4** кристаллизуются без образования продуктов разложения или перегруппировки и, в основном, устойчивы к длительному нагреванию в органических растворителях.

1-Арил-4,5-диметил-1H-имидазолы **5а-е,з,и** были получены восстановлением комплексов **4а-з** железом в уксусной кислоте (схема 1). В случае нитропроизводного **4ж** в этих условиях также происходит восстановление нитрогруппы, в результате чего образуется 1-(4-аминофенил)-4,5-диметил-1H-имидазол **5и**.

Строение соединений **4** и **5** было подтверждено данными ЯМР ^1H , масс-спектрометрии и элементным анализом.

В спектрах ЯМР ^1H соединений **4а-з** наблюдается характерный узкий синглет, соответствующий протону во втором положении имидазольного кольца, в районе 9.16–9.58 м.д (в ДМСО- d_6). По сравнению с N-оксидами 1-арилимидазолов, не содержащими BF_3 группу, он сдвинут в область слабого поля примерно на 1 м.д.

В масс-спектрах соединений **4а-з** присутствуют сигналы, соответствующие катиону $[\text{M-F}]^+$ и сигналы катион-радикала $[\text{M-BF}_3]^+$, а также довольно интенсивный сигнал осколка с $m/z = 49$, соответствующий катиону $[\text{BF}_2]^+$.

Строение бортрифторидного комплекса **4а** было однозначно определено с помощью рентгеноструктурного анализа. Соединение **4а** кристаллизуется из бензола в виде сольвата состава $4\text{а} \times 1/6\text{C}_6\text{H}_6$ (рис. 1).

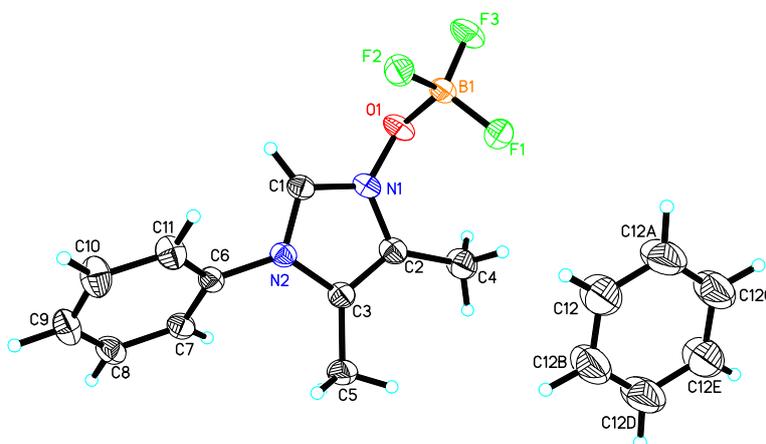


Рисунок 1. Структура соединения **4а** по данным РСА.

2.2 Получение 1-арил-4- и 1-арил-5-ацил-1H-имидазолов

Как известно, одним из основных методов синтеза N-арилимидазолов является N-арилирование гетероциклического кольца. Однако несмотря на большое количество работ, посвященных этой методологии, круг получаемых таким образом соединений очень ограничен, что связано с критическим влиянием стерических затруднений как в арилирующем агенте, так и в самом имидазоле. Кроме того, при арилировании имидазола, содержащего неодинаковые заместители в положениях 4 и 5, образуется смесь региоизомеров с преобладанием наименее стерически затрудненного.

В то же время разработанный в данной работе способ позволяет получать заведомо определенный региоизомер, строение которого определяется природой исходного монооксима α -дикетона.

Так, для получения 1-арил-4-ацетил-5-метилимидазолов **10** мы использовали легко доступный нитрозированием ацетилацетона симметричный 3-(гидроксиимино)пентан-2,4-дион **8**.

Конденсация оксима **8** с ароматическими аминами и формальдегидом в присутствии эфирата трифторида бора приводит к бортрифторидным комплексам N-оксидов 1-арил-4-ацетил-5-метил-1H-имидазолов **9** с выходами 48-83% (схема 3).

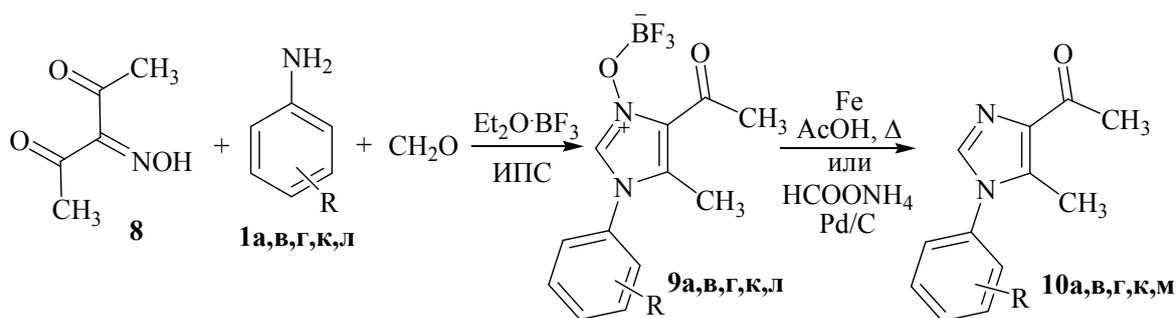


Схема 3

R = H (**a**); 4- OCH_3 (**v**); 2,4,6- $(\text{OCH}_3)_3$ (**g**); 4- CH_3 (**k**); 3- NO_2 (**l**); 3- NH_2 (**m**).

Комплексы **9** по сравнению с производными **4** значительно менее устойчивы. Однако данные рентгеноструктурного анализа для соединений **4a** и **9k** (рис. 1 и 2) свидетельствуют о том, что комплексы **4** и **9** имеют аналогичное строение.

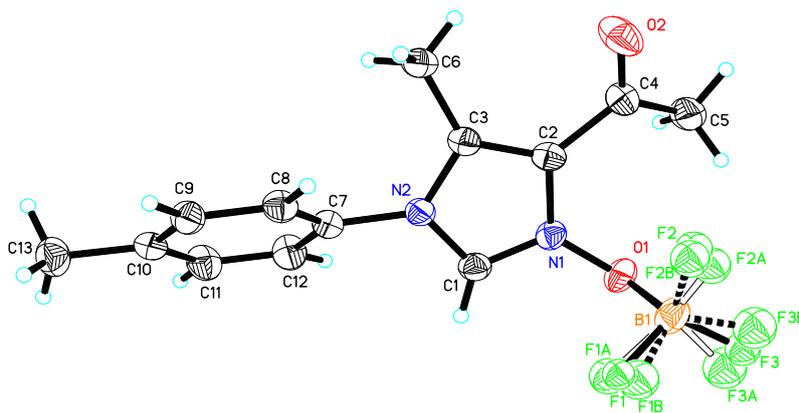


Рисунок 2. Структура соединения **9к** по данным РСА.

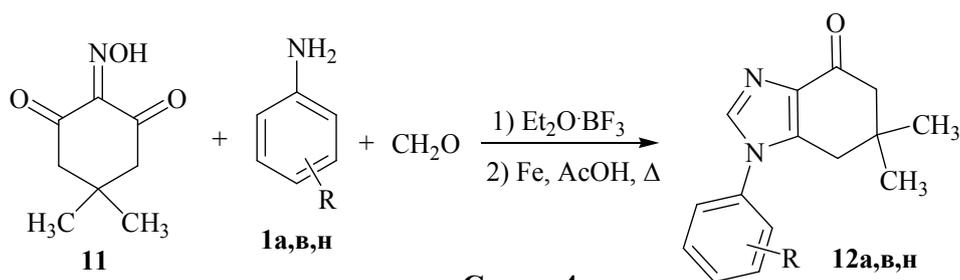
Наиболее вероятная причина меньшей устойчивости комплексов **9** состоит в том, что атом бора в них имеет максимальное координационное число четыре, поэтому между ним и атомом кислорода карбонильной группы не может возникать дополнительного донорно-акцепторного взаимодействия. Более того, должно возникать отталкивание между отрицательно заряженной бортрифторидной группой и неподелёнными электронными парами атома кислорода карбонильной группы.

Строение соединений **9** подтверждается данными ЯМР ^1H и ^{13}C , масс-спектрометрии и элементным анализом. В спектрах ЯМР ^1H соединений **9** сигнал протона во втором положении имидазольного кольца проявляется в виде узкого синглета в области 9.53–9.78 м.д. в ДМСО- d_6 и 8.18–8.44 м.д. в CDCl_3 . Таким образом, при записи спектров в ДМСО- d_6 сигнал этого протона смещается в область сильного поля на 1.2–1.4 м.д. по сравнению с его положением в CDCl_3 , в то время как положение сигналов остальных протонов изменяется незначительно. Следует отметить также, что при записи спектров в ДМСО- d_6 часто наблюдается удвоение сигналов всех протонов: в дополнение к основному сигналу каждого протона появляется дополнительный сигнал с близким химическим сдвигом, но значительно меньшей интенсивности. В спектрах записанных в CDCl_3 такой эффект отсутствует. И для ранее описанных комплексов **4**, спектры ЯМР ^1H которых были записаны в ДМСО- d_6 , подобного удвоения также не наблюдалось.

Восстановление соединений **9** до соответствующих 1-арил-4-ацетил-5-метил-1H-имидазолов **10** (схема 3) было осуществлено действием железа в уксусной кислоте или формиатом аммония в присутствии Pd/C. Тот факт, что конденсация и

восстановление могут быть проведены в одном и том же растворителе (уксусной кислоте или спиртах) позволяет провести эти процессы однореакторно, что в некоторых случаях дает большие суммарные выходы.

Однореакторный способ может оказаться весьма полезным и в том случае, когда выделение промежуточных бортрифторидных комплексов затруднено. Так, этот подход был использован для синтеза 6,6-диметил-1-арил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-бензимидазол-4-онов **12** (схема 4).



R = H (**а**); 4-OCH₃ (**в**); 4-COOCH₃ (**н**).

Исходный 2-(гидроксиимино)-5,5-диметилциклогексан-1,3-дион **11** легко получается нитрозированием димедона.

Поскольку оксим **11** неустойчив при нагревании в растворе, особенно в присутствии кислот, стадия конденсации проводилась при комнатной температуре в течение 20 часов; последующее же восстановление железом осуществлялось обычным образом. Выделение и очистка производных **12** не представляет проблем, эти соединения были получены с выходами 44-52% на две стадии, считая на исходный оксим **11**.

Строение соединений **12** было подтверждено данными ЯМР ¹H и ¹³C, ИК спектроскопии, масс-спектрометрии и элементным анализом.

Для получения производных 1-арилимидазолов, содержащих ацильную группу в 5 положении, был использован симметричный 2,6-бис(гидроксиимино)циклогексанон **13**, легко доступный нитрозированием циклогексанона. Одна из оксимных групп соединения **13** играет роль защищенной карбонильной функции.

В данном случае конденсация оксима **13** с ариламинами и формальдегидом проводилась в присутствии двух эквивалентов эфира трифторида бора, что связано с потенциальной возможностью комплексообразования последнего как с N-оксидной

группой, так и с оксимной группой. В силу термической нестойкости оксима **13** конденсации проводились в уксусной кислоте при комнатной температуре в течение 20 часов. Бортрифторидные комплексы N-оксидов 1-арил-7-гидроксиимино-4,5,6,7-тетрагидро-1H-бензимидазолов **14** были получены с выходами 65-68% (схема 5).

Строение соединений **14** подтверждено данными ЯМР ^1H и ^{13}C , ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии и элементным анализом.

В спектрах ЯМР ^1H соединений **14** сигнал протона во втором положении имидазольного кольца проявляется в области 9.50–9.62 м.д. (в ДМСО- d_6) и в отличие от комплексов **9**, в данном случае сигналы протонов не удваиваются.

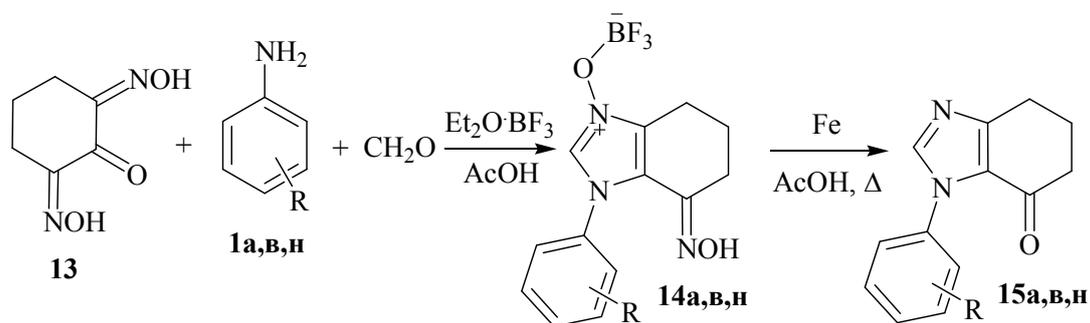


Схема 5

R = H (а); 4- OCH_3 (в); 4- COOCH_3 (н).

В масс-спектрах соединений **14**, не обнаруживается ни молекулярного пика, ни сигнала, соответствующего частицам $[\text{M-F}]^+$, в то же время интенсивность сигнала катиона $[\text{BF}_2]^+$ очень велика (47-98%).

Восстановление железом в кипящей уксусной кислоте сопровождается гидролизом оксимной группы и позволяет получить 3-арил-3,5,6,7-тетрагидро-4H-бензимидазол-4-оны **15** с выходами 45-55% (схема 5).

2.3 Получение производных 1-арил-5-метил-1H-имидазол-4-карбоновых кислот

Для получения эфиров 1-арилимидазол-4-карбоновых кислот, в соответствии с нашей синтетической стратегией, в качестве предшественника был выбран этиловый эфир 2-(гидроксиимино)-3-оксомасляной кислоты **16**.

Однако проведение конденсации в различных условиях не позволяет получить бортрифторидные комплексы соответствующих N-оксидов. Конденсации приводили к сложной смеси веществ. По-видимому, наличие этоксикарбонильной группы в 4 положении имидазольного кольца делает невозможным образование стабильных

комплексов N-оксидов имидазолов с трифторидом бора вследствие отталкивания между отрицательно заряженной бортрифторидной группой и неподелёнными электронными парами атомов кислорода этоксикарбонильной группы (аналогично уменьшению стабильности 4-ацетилпроизводных **9**, о чём было сказано выше).

В тоже время N-фениламид 2-(гидроксиимино)-3-оксомасляной кислоты **18** легко вступает в конденсацию с образованием стабильных N-оксидов 1-арил-5-метил-N-фенил-1H-имидазол-4-карбоксамидов **19** (схема 6) с выходами 75-98%.

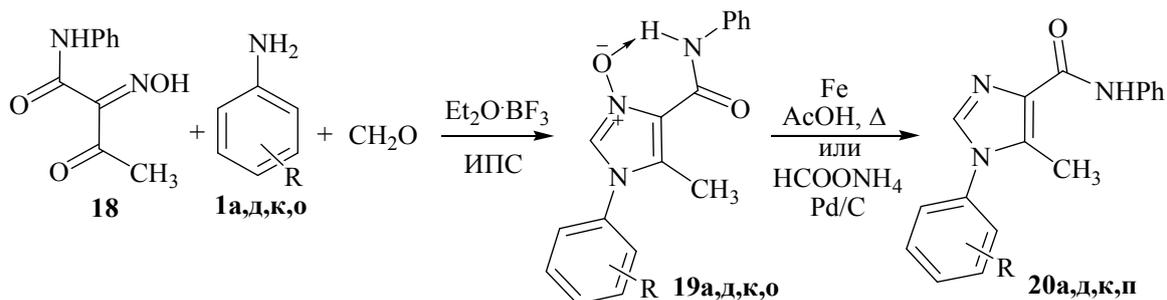


Схема 6

R = Ph (**a**); 3-F (**d**); 4- CH_3 (**k**); 2- CH_3 -5- NO_2 (**o**); 2- CH_3 -5- NH_2 (**p**).

Очевидно, N-фениламидная группа, как и этоксикарбонильная, делает невозможным образование бортрифторидных комплексов по ранее описанным причинам. В то же время сами N-оксиды **19** оказываются достаточно устойчивыми вследствие образования прочной внутримолекулярной водородной связи.

Ранее подобный эффект был отмечен для N-оксидов 1-алкилимидазолов. Было показано, что при замене сложноэфирной группы на карбамоильную N-оксиды становятся устойчивы к перегруппировке в имидазол-2-оны.

Восстановление производных **19** до 1-арил-5-метил-N-фенил-1H-имидазол-4-карбоксамидов **20** было осуществлено железом в уксусной кислоте или формиатом аммония в присутствии Pd/C.

Строение соединений **19** и **20** было подтверждено данными ЯМР ^1H спектроскопии, масс-спектрометрии и элементным анализом. В спектрах ЯМР ^1H соединений **18** сигнал протона во втором положении имидазольного кольца проявляется в области 8.91-9.05 м.д. (DMCO-d_6), что типично для N-оксидов, не связанных в комплекс с трифторидом бора. При записи спектров в CDCl_3 , положение сигнала этого протона находится в области 8.05-8.49 м.д.

2.4 Получение 1,4- и 1,5-диарил-1Н-имидазолов

Диарилимидазолы являются особенно привлекательной синтетической целью, поскольку многие соединения этого ряда проявляют различные виды биологической активности. Однако отсутствие доступного общего метода синтеза этих соединений сильно затрудняет изучение их свойств.

Первоначально в качестве простейшего предшественника для синтеза N-оксидов 1,5-диарилимидазолов мы использовали α -изонитрозоацетофеноны, легко получаемые нитрозированием ацетофенонов алкилнитритами в кислой или щелочной среде.

Однако проведение конденсации в подобранных ранее условиях приводило к сложной смеси веществ, выделить из которой целевой продукт не удалось. Поэтому было решено ввести в реакцию предварительно полученный бортрифторидный комплекс α -изонитрозоацетофенона.

При попытке синтеза этого комплекса смешением эфирата трифторида бора с натриевой солью 4-бром- α -изонитрозоацетофенона в бензоле при комнатной температуре был получен комплекс трифторида бора с 4-бромбензойной кислотой **25** (схема 7), строение которого подтверждено спектром ЯМР ^1H , масс-спектром, а также гидролизом до 4-бромбензойной кислоты и элементным анализом. Образование этого соединения, по-видимому, объясняется перегруппировкой Бекмана.

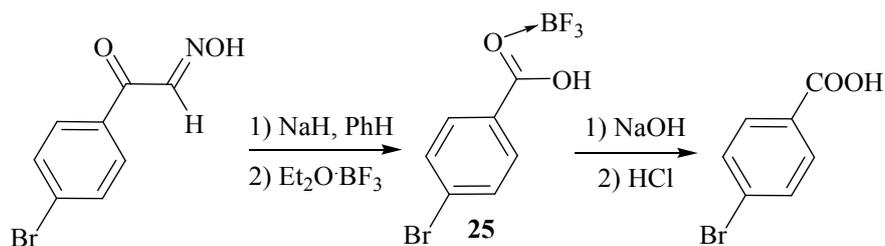
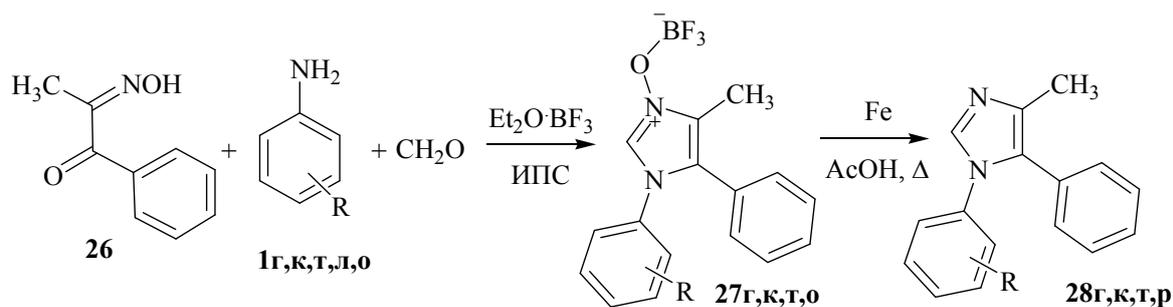


Схема 7

В то же время для α -изонитрозопропиофенона **26**, содержащего метильную группу в α -положении к оксимной вместо атома водорода, перегруппировка такого типа невозможна. И действительно, в этом случае конденсация протекает с образованием комплексов трифторида бора с N-оксидами 1-арил-4-метил-5-фенил-1Н-имидазолов **27** с выходами 50-84 % (схема 8).

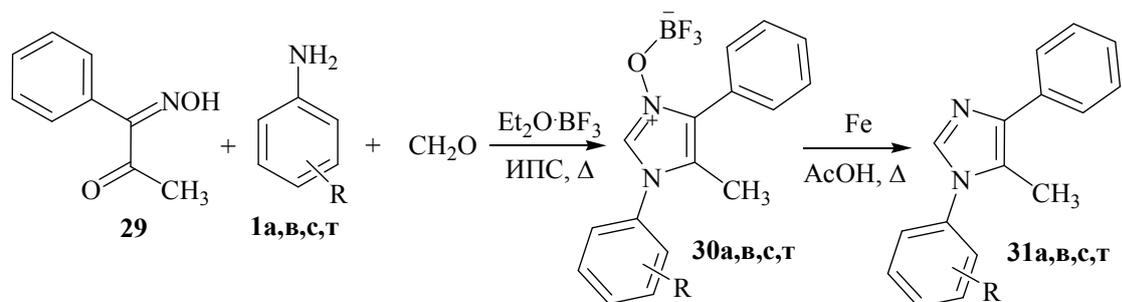


R = 4-CH₃ (**к**); 2,4,6-(OCH₃)₃ (**г**); 2-Cl (**т**); 2-CH₃-5-NO₂ (**о**); 2-CH₃-5-NHCOCH₃ (**р**).

Восстановление производных **27** было осуществлено железом в уксусной кислоте с выходами 60-85%. В случае нитропроизводного **27о** в процессе восстановления происходит образование ациламинопроизводного **28р**.

Строение соединений **27** и **28** было подтверждено данными ЯМР ¹H и ¹³C, ИК спектроскопии, масс-спектрометрии и элементным анализом.

Для синтеза 1,4-диарилимидазолов был использован 1-(гидроксиимино)-1-фенилпропан-2-он **29**. Конденсация оксима **29** с ариламинами **1** и формальдегидом в присутствии эфира трифторида бора проходит совершенно аналогично таковой для региоизомерного оксима **26** и приводит к образованию комплексов трифторида бора с N-оксидами 1-арил-4-фенил-5-метил-1H-имидазолов **30** с выходами 56-84% (схема 9).



R = H (**а**); 4-OCH₃ (**в**); 2,3-(CH₃)₂ (**с**); 2-Cl (**т**).

Восстановление производных **30** железом в уксусной кислоте гладко приводит 1-арил-4-фенил-5-метил-1H-имидазолам **31** с выходами 65-82%.

Строение соединений **30** и **31** было подтверждено данными ЯМР ¹H и ¹³C, ИК спектроскопии, масс-спектрометрии и элементным анализом.

Бортрифторидные комплексы N-оксидов диарилимидазолов **27** и **30** по устойчивости сравнимы с 4,5-диметилпроизводными **4** и могут быть подвергнуты очистке с использованием колоночной хроматографии на силикагеле или перекристаллизации; при этом образования продукта перегруппировки в сколь угодно заметных количествах не происходит.

В спектрах ЯМР ^1H комплексов **27** и **30** наблюдается характерный узкий синглет, соответствующий протону во втором положении имидазольного кольца в области 9.40-9.82 м.д. (в ДМСО- d_6).

В масс-спектрах соединений **27** и **30** наблюдаются средней интенсивности сигналы, соответствующие катион-радикалам $[\text{M-BF}_3]^+$, а также очень интенсивный сигнал с $m/z = 49$, соответствующий катиону $[\text{BF}_2]^+$, но, в отличие от ранее полученных комплексов **4**, сигнал катиона $[\text{M-F}]^+$ имеет либо очень низкую интенсивность, либо не проявляется вовсе.

2.5 Получение 1,5-диарилимидазолов, являющихся гетероциклическими аналогами комбретастина А-4

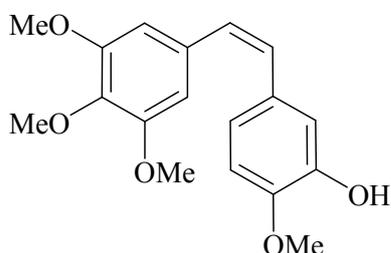


Рисунок 3. Комбретастин А-4

Комбретастины – антимитотические агенты, выделяемые из коры южно-африканского дерева *Combretum Caffrum*. Наиболее эффективным из них является комбретастин А-4 (рис. 3), который обнаружил высокую цитотоксическую активность против широкого набора злокачественных опухолей человека, включающих множество лекарственно-устойчивых клеточных линий.

Однако использование самого комбретастина А-4 затруднено в силу лабильности цис-двойной связи, склонной к легкой перегруппировке в транс-форму с полной потерей цитотоксичности.

В последние годы ведущей тенденцией при поиске биологически активных аналогов комбретастина А-4 становится модификация его молекулы путем включения цис-олефинового мостика в гетероциклический фрагмент. Так, осуществлен направленный синтез аналогов комбретастина А-4, включающих

5-членные азотистые гетероциклы (пиразол, имидазол, оксазол), которые проявили высокую противоопухолевую активность.

Несмотря на проявленную достаточно высокую биологическую активность, производные 1,5-диарилимидазолов исследованы явно не достаточно. Это связано с трудностью синтеза указанных соединений.

Анализ строения комбрестатина А-4 и ряда его гетероциклических аналогов, описанных в литературе, показывает, что большинство из них обладает общей структурной особенностью, а именно: они содержат вицинально расположенные бензольные кольца с электронодонорными заместителями в положениях 3 и 4. Чаще всего в роли таких заместителей выступают метокси-, amino-, диэтиламино-, ациламино-группы.

При синтезе гетероциклических аналогов комбрестатина А-4 в качестве оксимной компоненты, которая определяет природу заместителей в положениях 4 и 5, мы использовали α -оксимино-3,4-диметоксипропиофенон **32** (схема 10).

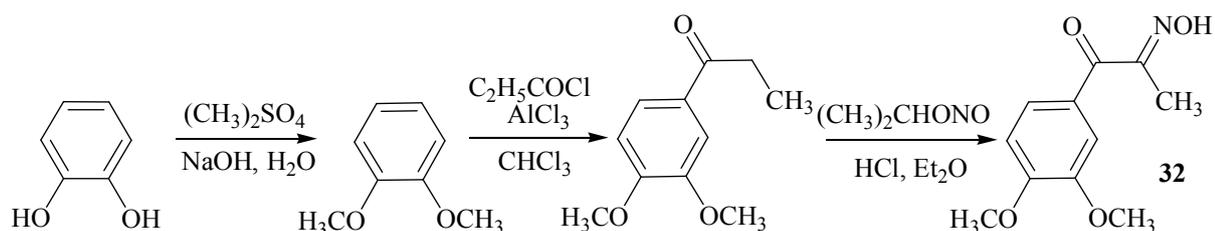


Схема 10

В качестве аминной компоненты, которая определяет природу заместителя в первом положении имидазола, были выбраны 2,4,6-триметоксианилин **1г**, и 3-нитроанилин **1л**. Проведение конденсации в стандартных условиях позволило получить комплексы **33г** и **33л** с выходами соответственно 73% и 79% (схема 11).

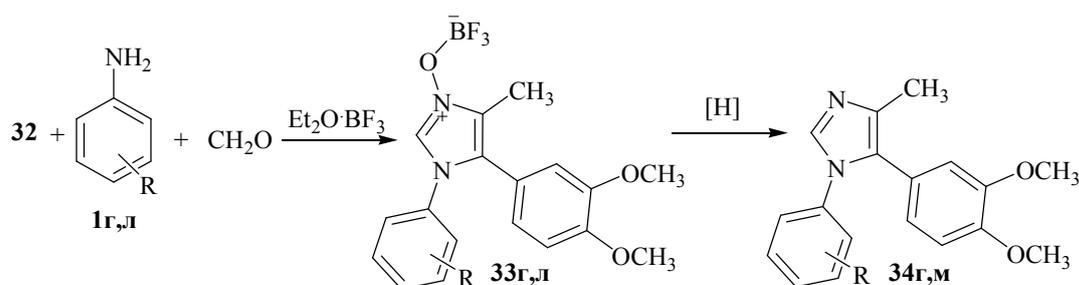


Схема 11

R = 2,4,6-(OCH₃)₃ (г); 3-NO₂ (л); 3-NH₂ (м).

Для восстановления производного **33л** был использован формиат аммония в присутствии Pd/C, чтобы избежать возможного при восстановлении железом в уксусной кислоте ацилирования образующейся аминогруппы. Имидазол **34м** в итоге был получен с почти количественным выходом (98%).

Таким образом, несмотря на наличие таких объёмных заместителей, как диметоксифенильная и триметоксифенильная группы в соседних положениях, суммарный выход соединений **34г** и **34м**, исходя из простых предшественников, составил 63% и 77% соответственно.

Соединения **34г,м** переданы на биологические испытания в ФГУ МНИОИ им. П.А. Герцена.

ВЫВОДЫ

1. Разработан простой региоселективный метод синтеза производных 1-арилимидазолов, незамещённых по положению 2. Показано, что природа и положение заместителей в арильном фрагменте не оказывают существенного влияния на выход продуктов.
2. Найдено, что конденсация монооксимов α -дикетонных с ароматическими аминами и формальдегидом в присутствии эфира трифторида бора приводит к образованию ранее не известных стабильных донорно-акцепторных комплексов трифторида бора с N-оксидами 1-арилимидазолов. Установлены возможности и ограничения данной реакции.
3. Показано, что 1-альдоксим-2-кетонные не могут быть использованы в синтезе имидазолов (по крайней мере, в исследованных условиях) вследствие протекания ряда конкурирующих процессов, в частности, перегруппировки Бекмана.
4. Исследованы особенности поведения производных 2-(гидроксиимино)-3-оксопропионой и 2-(гидроксиимино)-3-оксо-3-фенилпропионой кислот в данной конденсации. Найдено, что N-оксиды 1-арил-1H-имидазол-4-карбоксамидов не образуют комплексы с трифторидом бора, но устойчивы к перегруппировке в имидазол-2-оны благодаря образованию прочной внутримолекулярной водородной связи.
5. В ходе работы синтезированы и охарактеризованы комплексом физико-химических методов 70 новых органических соединений.

Основное содержание диссертации изложено в следующих публикациях:

1. Митянов В.С., Перевалов В.П., Ткач И.И. Синтез 1-арилимидазолов, не содержащих заместителей в положении 2 // Химия гетероциклических соединений. 2012. № 12. С. 1916–1923.
2. Mityanov V.S., Kuz'mina L.G., Perevalov V.P., Tkach I.I. Regioselective synthesis of 2-unsubstituted 1-aryl-4- and 1-aryl-5-acylimidazoles // Tetrahedron. 2014. Vol. 70. № 22. P. 3545–3552.
3. Митянов В.С., Ткач И.И. Синтез и некоторые свойства N-оксидов 2-незамещенных 1-арилимидазолов. // Тез. докл. III Международной конференции «Химия гетероциклических соединений». Москва. 2010. С. 136.
4. Митянов В.С., Перевалов В.П., Ткач И.И. Изучение подходов к синтезу 1,5-диарилимидазолов, незамещенных по положению 2 // Успехи в химии и химической технологии: сб. науч. тр. – М.: РХТУ им. Д.И. Менделеева. 2011. Т. XXV. № 5 (121). С 26–30.
5. Митянов В.С., Возняк А.И., Перевалов В.П., Ткач И.И. Метод синтеза 2-незамещенных 1-арил-4-ацетилимидазолов // Тез. докл. Всероссийской конференции «Органический синтез: химия и технология». Екатеринбург. 2012. С. 64.
6. Митянов В.С., Возняк А.И. Разработка метода синтеза 2-незамещенных 1-арил-4-ацетилимидазолов // Электронный сб. тез. докл. XIX Молодежной научной конференции «Ломоносов-2012», секция «Химия». Москва. 2012. С. 325.
7. Митянов В.С., Перевалов В.П., Ткач И.И. Синтез и исследование 1,4- и 1,5-диарилимидазолов в качестве аналогов природного противоракового препарата Комбретастатина А-4 // Успехи в химии и химической технологии: сб. науч. тр. – М.: РХТУ им. Д.И. Менделеева. 2012. Т. XXVI. № 11 (140). С 27–30.
8. Митянов В.С., Кутасевич А.В., Федорова О.С., Перевалов В.П., Ткач И.И. Разработка метода синтеза 1,4- и 1,5-диарилимидазолов // Успехи в химии и химической технологии: сб. науч. тр. – М.: РХТУ им. Д.И. Менделеева. 2013. Т. XXVII. № 4 (144). С. 19–22.