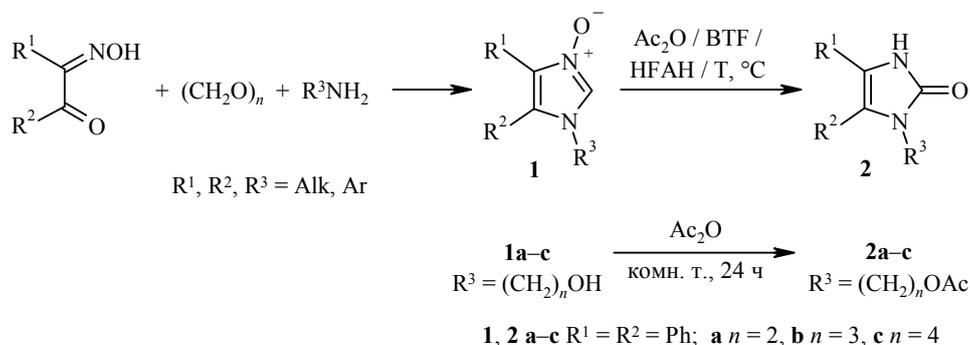

НОВАЯ ТРАНСФОРМАЦИЯ 1-ЗАМЕЩЁННЫХ 1*H*-ИМИДАЗОЛ-3-ОКСИДОВ

Ключевые слова: 2,3-дигидроимидазо[2,1-*b*]оксазолы, 1-замещённые 1*H*-имидазол-3-оксиды, уксусный ангидрид, трансформация.

Известно, что производные 1*H*-имидазол-3-оксидов используются в синтезе 1-замещённых 1*H*-имидазол-2(3*H*)-онов [1–9], которые являются перспективными биологически активными соединениями. В частности, они проявляют противовоспалительные, противоопухолевые, кардиоактивные свойства [10], антиоксидантную, вазодилаторную [11], цитотоксическую [12] и другие виды активности.

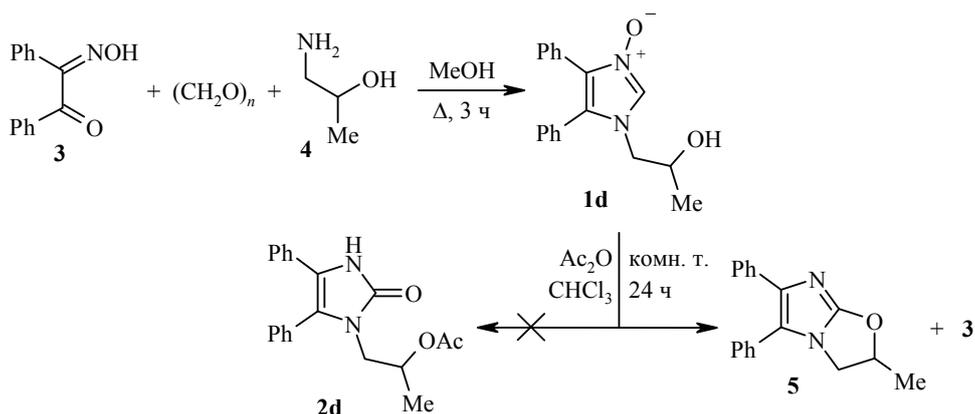
Исходные 1-замещённые *N*-оксиды **1** получают из первичных аминов, формальдегида и 2-гидроксииминокетонов [1]. Перегруппировка *N*-оксидов **1** в имидазолиноны **2** осуществляется химически [1–6], термически [2, 7] или фотохимически [8] либо протекает самопроизвольно [7, 9] в случае малоустойчивых *N*-оксидов. Для превращения *N*-оксидов **1** в имидазолиноны **2**

использовали, в частности, уксусный ангидрид [1–4], гидрат гексафтор-ацетона (HFAH) [6] или 2,2-бис(трифторметил)этилен-1,1-дикарбонитрил (BTF) [5]. Недавно было показано, что при введении в аналогичные превращения *N*-оксидов **1a–c**, содержащих при атоме азота N-1 гидроксильные заместители [1, 13], одновременно с перегруппировкой протекает ацилирование гидроксигруппы с образованием ацетатов **2a–c**.



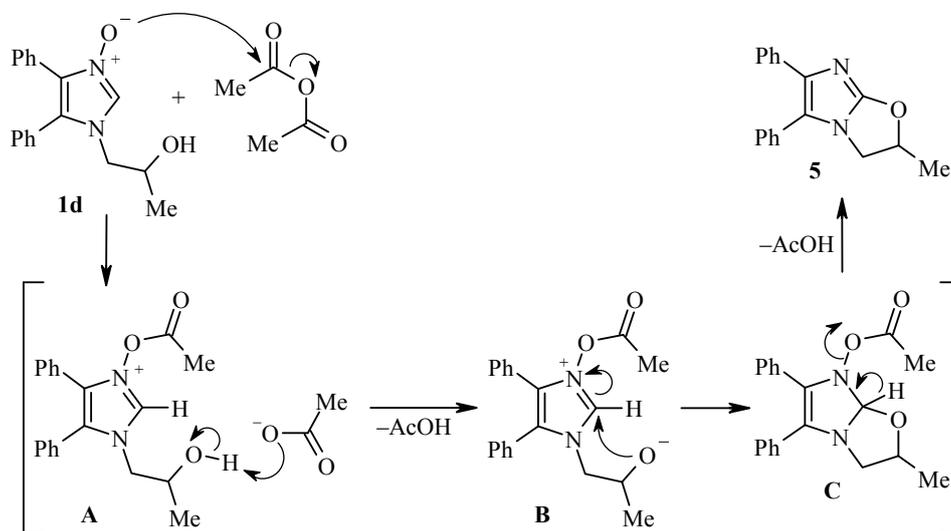
Однако *N*-оксиды, содержащие при атоме азота N-1 вторичную гидроксигруппу, в этих реакциях практически не использовались. Имеется два примера превращения рацемических *N*-оксидов в соответствующие имидазолиноны посредством термической изомеризации [9]. В настоящей работе предполагалось синтезировать неописанный ранее рацемический *N*-оксид **1d** и исследовать его трансформацию под действием Ac₂O.

Неожиданно оказалось, что полученный *N*-оксид **1d** не превращается в соответствующий имидазолинон **2d**, а образует продукт внутримолекулярной циклизации – 2-метил-5,6-дифенил-2,3-дигидроимидазо[2,1-*b*]оксазол **5**, кристаллизующийся в виде сокристаллов с 2-гидроксиимино-1,2-дифенилэтаном (**3**). По-видимому, соединение **3** образуется в результате разложения *N*-оксида **1d** в условиях реакции. Стоит отметить, что в литературе описаны аналоги соединения **5**, но они были синтезированы другим методом [14].



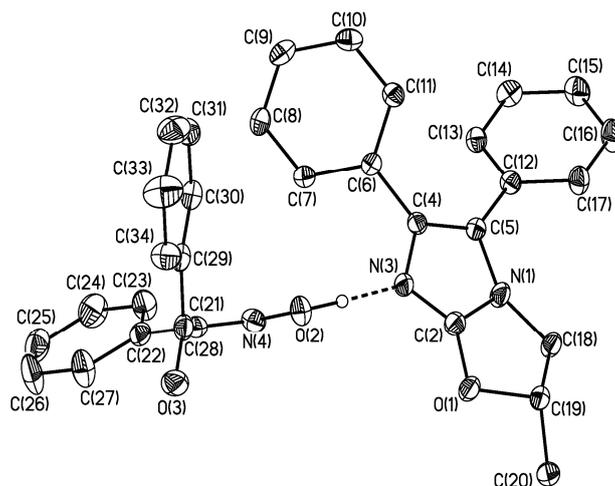
Предполагаемый механизм такого необычного превращения показан на приведённой ниже схеме. На первом этапе атом кислорода *N*-оксида атакует карбонильный углерод уксусного ангидрида, образуя интермедиат **A**. Далее ацетат-анион отрывает протон гидроксильной группы, приводя к цвиттер-иону **B**, который подвергается циклизации с образованием формы **C**, после

чего происходит элиминирование молекулы уксусной кислоты и образование продукта **5**. По-видимому, такая разница в превращениях *N*-оксидов **1a–c** и **1d** обусловлена тем, что соединения **1a–c** содержат первичную гидроксильную группу, а соединение **1d** – вторичную. В пользу этого говорит известная циклизация 1-(рибофуранозил)имидазол-2(1*H*)-она с участием именно вторичной, а не первичной спиртовой группы [15].



Строение новых соединений **1d** и **5** подтверждено совокупностью методов спектроскопии ЯМР ^1H и ^{13}C , масс-спектрометрии высокого разрешения, а также при помощи РСА сокристалла соединений **5** и **3** в соотношении 1:1 (рисунок), образованном за счёт водородной связи $\text{O}\cdots\text{H}\cdots\text{N}$ (расстояние $\text{O}\cdots\text{N}$ 2.717(2) Å, угол $\text{O}\cdots\text{H}\cdots\text{N}$ 164(1)°).

Таким образом, выявлено, что при обработке 1-(2-гидроксипропил)-4,5-дифенил-1*H*-имидазол-3-оксида уксусным ангидридом происходит его необычная внутримолекулярная циклизация в 2-метил-5,6-дифенил-2,3-дигидроимидазо[2,1-*b*]оксазол, строение которого доказано методом РСА.



Общий вид сокристалла соединений **5** и **3** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью; атомы водорода, за исключением группы OH, не показаны

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C зарегистрированы на спектрометре Bruker AM-300 (300 и 75 МГц соответственно) в $\text{DMSO-}d_6$, внутренний стандарт ТМС. Масс-спектры высокого разрешения зарегистрированы на приборе Bruker micrOTOF II (ионизация электрораспылением). Температуры плавления определены на приборе Sanyo Gallenkamp.

1-(2-Гидроксипропил)-4,5-дифенил-1H-имидазол-3-оксид (1d). К раствору 5 мл (64 ммоль) 1-аминопропан-2-ола (**4**) в 50 мл MeOH добавляют 1.92 г (64 ммоль) параформа и 14.48 г (64 ммоль) 2-гидроксиимино-1,2-дифенилэтанона (**3**). Реакционную смесь кипятят в течение 3 ч, затем охлаждают, растворитель упаривают. Полученную смолу растирают с 25 мл Et_2O , после чего продукт отфильтровывают. Выход 15.43 г (82%), белый порошок, т. пл. 125–127 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 0.92 (3H, д, $J = 5.8$, CH_3); 3.58–3.81 (3H, м, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{Me})\text{OH}$); 5.33 (1H, д, $J = 7.5$, OH); 7.19–7.30 (3H, м, H Ph); 7.31–7.39 (2H, м, H Ph); 7.40–7.49 (5H, м, H Ph); 8.45 (1H, с, H-2). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 20.7; 52.3; 64.9; 126.4; 126.7; 127.6; 127.7; 127.8; 128.4; 128.9; 129.2; 129.3; 131.0. Найдено, m/z : 295.1444 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено, m/z : 295.1441.

Сокристалл 2-метил-5,6-дифенил-2,3-дигидроимидазо[2,1-*b*]оксазола (5) и 2-гидроксиимино-1,2-дифенилэтанона (3) (1:1). К суспензии 13.25 г (45 ммоль) *N*-оксида **1d** в 50 мл CHCl_3 добавляют раствор 7.2 мл (75 ммоль) As_2O в 15 мл CHCl_3 при охлаждении на ледяной бане и перемешивают при комнатной температуре в течение 1 сут. Затем добавляют 50 мл EtOH, перемешивают раствор 30 мин, после чего растворитель упаривают. К полученной смоле добавляют 40 мл EtOH и оставляют кристаллизоваться, через 2 сут отфильтровывают кристаллы продукта. Выход 6.76 г (60%), бесцветные кристаллы, т. пл. 146–148 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.54 (3H, д, $J = 6.2$, CH_3); 3.81–3.86 (1H, м) и 4.30–4.35 (1H, м, 3- CH_2); 5.38–5.49 (1H, м, 2-CH); 7.10–7.52 (15H, м, H Ph); 7.59 (2H, т, $J = 7.5$, H Ph); 7.72 (1H, т, $J = 7.2$, H Ph); 7.86 (2H, д, $J = 7.7$, H Ph); 11.79 (1H, с, NOH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 20.0; 49.1; 83.7; 121.1; 125.5; 126.2; 126.6; 127.4; 128.1; 128.8; 129.0; 129.3; 129.9; 130.5; 131.5; 134.3; 134.6; 135.2; 136.2; 154.6; 158.5; 195.2. Найдено, m/z : 277.1340 $[\text{M}(\text{5})+\text{H}]^+$. $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}$. Вычислено, m/z : 277.1335.

Рентгеноструктурный анализ. Сокристаллы соединений **5** и **3** ($\text{C}_{32}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_3$, M 501.57) моноклинные, пространственная группа $P2_1/c$ при 120 K: a 8.2370(6), b 17.9015(12), c 17.6765(12) Å; β 94.3990(10)°; V 2598.8(3) Å³; Z 4 (Z' 2); $d_{\text{выч}}$ 1.282 г·см⁻³; $\mu(\text{MoK}\alpha)$ 0.83 см⁻¹; $F(000)$ 1056. Интенсивности 26561 отражений определены на дифрактометре Bruker APEXII CCD ($\lambda(\text{MoK}\alpha)$ 0.71072 Å, ω -сканирование, $2\theta < 56^\circ$), 6262 независимых отражения (R_{int} 0.0304) использованы в дальнейшем уточнении. Структура расшифрована прямым методом и уточнена полноматричным МНК по F^2 в анизотропно-изотропном приближении. Атом водорода группы OH локализован из разностных фурье-синтезов электронной плотности. Положения атомов водорода Н(С) рассчитаны геометрически. Все атомы водорода уточнены в изотропном приближении по модели "наездник". Окончательное значение факторов недовосточности: wR_2 0.1578 и GOF 1.039 для всех независимых отражений (R_1 0.0560 рассчитывали по F для 5043 собранных отражений с $I > 2\sigma(I)$). Все расчёты проведены по комплексу программ SHELXTL PLUS 5.0 [16]. Кристаллографические данные для сокристалла соединений **5** и **3** депонированы в Кембриджском банке структурных данных (депонент CCDC 1015392).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. M. Jasiński, G. Mlostoń, P. Mucha, A. Linden, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta*, **90**, 1765 (2007).
2. R. Bartnik, W. E. Hahn, G. Mloston, *Rocz. Chem.*, **51**, 48 (1977).
3. G. Mlostoń, M. Celeda, G. K. S. Prakash, G. A. Olah, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta*, **83**, 728 (2000).
4. G. Mloston, M. Jasiński, *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **75**, 871 (2010).

5. G. Mlostoń, M. Jasiński, A. Linden, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta*, **89**, 1304 (2006).
6. G. Mlostoń, M. Jasiński, *ARKIVOC*, vi, 162 (2011).
7. M. Jasiński, G. Mlostoń, A. Linden, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta*, **91**, 1916 (2008).
8. R. Bartnik, G. Mloston, *Rocz. Chem.*, **51**, 1747 (1977).
9. H. Kohn, Z. K. Liao, *J. Org. Chem.*, **47**, 2787 (1982).
10. A. R. Siamaki, D. A. Black, B. A. Arndtsen, *J. Org. Chem.*, **73**, 1135 (2008).
11. F. Palacios, A. M. Ochoa de Retana, J. Oyarzabal, J. M. Ezpeleta, *Tetrahedron*, **54**, 2281 (1998).
12. N. Xue, X. Yang, R. Wu, J. Chen, Q. He, B. Yang, X. Lu, Y. Hu, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **16**, 2550 (2008).
13. М. М. Антонова, В. В. Баранов, Ю. В. Нелюбина, А. Н. Кравченко, *ХГС*, 551 (2014). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **50**, 503 (2014).]
14. N. Takemura, Y. Kuninobu, M. Kanai, *Org. Lett.*, **15**, 844 (2013).
15. J. König, D. Cech, *Z. Chem.*, **24**, 209 (1984).
16. G. M. Sheldrick, *Acta Crystallogr., Sect. A: Found. Crystallogr.*, **A64**, 112 (2008).

**М. М. Антонова¹, В. В. Баранов¹,
Ю. В. Нелюбина², А. Н. Кравченко^{1*}**

¹ *Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского РАН,
Ленинский пр., 47, Москва 119991, Россия
e-mail: kani@server.ioc.ac.ru*

Поступило 22.07.2014

² *Институт элементоорганических соединений
им. А. Н. Несмеянова РАН,
ул. Вавилова, 28, Москва 119991, Россия
e-mail: unelya@xrmlab.ineos.ac.ru*

ХГС. – 2014. – №. 8. – С. 1300