

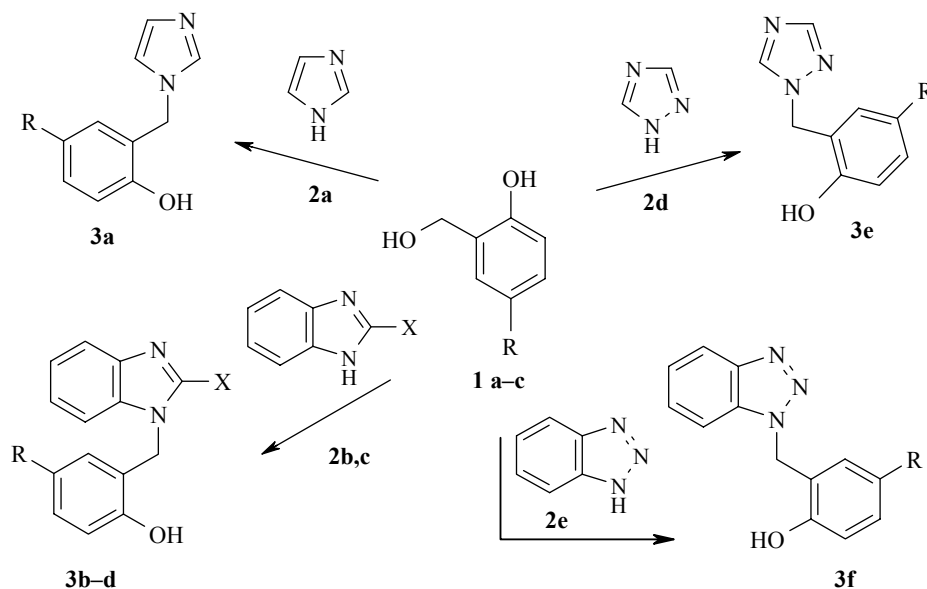
Н. Е. Сидорина, В. А. Осянин^а

1Н-АЗОЛЫ В РЕАКЦИИ С 2-ГИДРОКСИБЕНЗИЛОВЫМИ СПИРТАМИ

Конденсацией 1Н-азолов с 2-гидроксибензиловыми спиртами получен ряд 2-(1Н-азол-1-илметил)фенолов. Из 2-метилмеркаптобензимидазола и 2-гидроксибензинового спирта синтезирован 12Н-бензимидазо[2,1-*b*][1,3]бензоксазин. Обсуждаются данные РСА 7-нитро-2,3-дифенил-5Н-имидазо[2,1-*b*][1,3]бензоксазина.

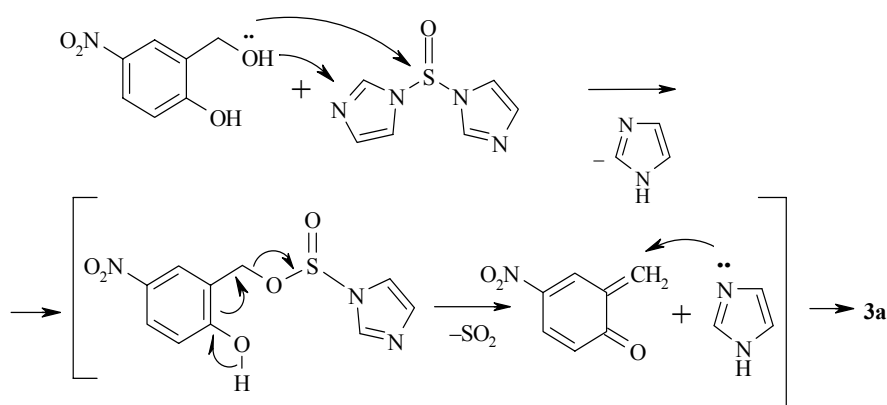
Ключевые слова: 1Н-азолы, 2-(1Н-азол-1-илметил)фенолы, (бенз)имидазо[2,1-*b*][1,3]бензоксазины, 2-гидроксибензиловый спирт, *o*-метилхиноны, РСА.

В последнее время *o*-метилхиноны (*o*-хинонметиды) все чаще используются для построения новых кислородсодержащих гетероциклических систем [1–3] и модификации уже существующих [4, 5]. В продолжение работы по изучению взаимодействия азотсодержащих нуклеофилов с *o*-метилхинонами нами исследована реакция между 2-гидроксибензиловыми спиртами и 1Н-азолами.



1b, 3c R = H; 1a, 3a,b,f R = NO₂; 1c, 3d,e R = Br; 2,3 b X = Me; c X = CF₃

В качестве азолов выбран ряд соединений, значительно различающихся по основности. Значение pK_a варьируется в пределах от 2.20 (для 1,2,4-триазола) до 6.95 (для имидазола) [6]. Несмотря на существенное различие в значениях pK_a , все перечисленные гетероциклы легко реагируют с 2-гидроксibenзиловыми спиртами. *o*-Метиленихинон генерируется *in situ* термически, при этом молекула азола выступает и в качестве нуклеофила, атакующего *o*-метиленихинон, и в роли основания, облегчающего дегидратацию спирта. Во время реакции молекулы азолов обеспечивают лишь незначительную концентрацию *o*-метиленихинона, что препятствует его олигомеризации и приводит к высокому выходу продуктов N-бензилирования.

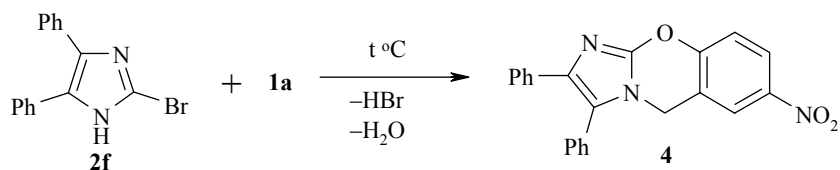


Соединение **3a** было получено также встречным синтезом из бис-(имидазол-1-ил)сульфоксида и 2-гидрокси-5-нитробензилового спирта (**1a**) в среде ТГФ. В работах [7, 8] имеются указания на проведение такой реакции, но конкретных экспериментальных данных авторы не приводят [9]. Процесс, по-видимому, протекает через образование *o*-метиленихинона, который в данном случае генерируется при значительно более низкой температуре.

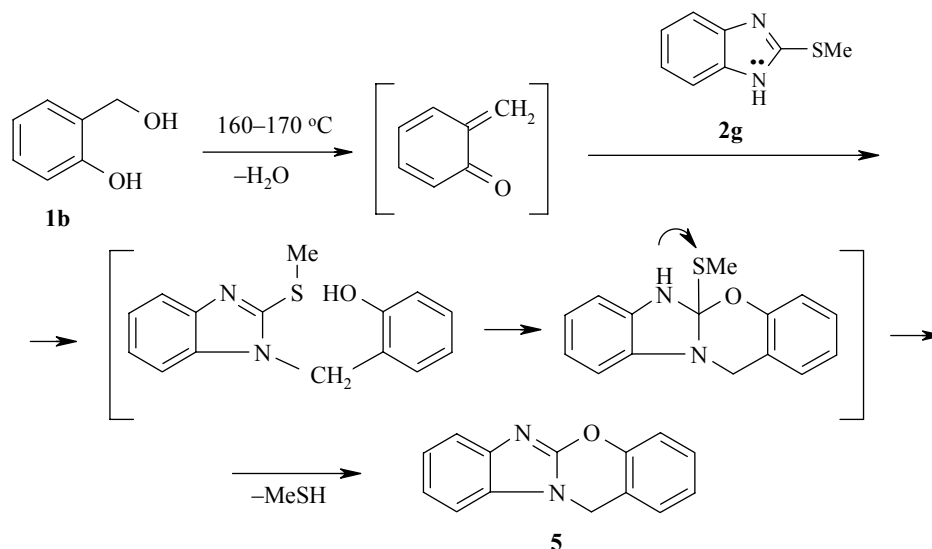
Образцы 2-(1H-имидазол-1-илметил)-4-нитрофенола (**3a**), полученные двумя способами, имеют идентичные спектральные данные и не дают депрессии температуры плавления.

При наличии подходящего заместителя в молекуле азола в β -положении к группе NH возможно протекание последующей внутримолекулярной гетероциклизации промежуточно образовавшегося 2-(1H-азол-1-илметил)фенола.

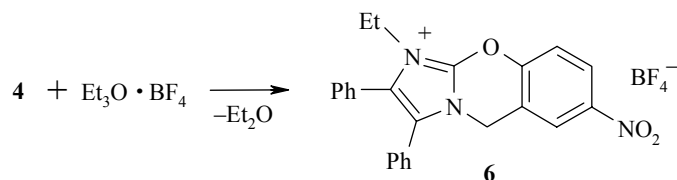
Так, в работе [10] нами показано, что при взаимодействии 2-бром-4,5-дифенилимидазола (**2f**) и 2-гидрокси-5-нитробензилового спирта (**1a**) образуется 7-нитро-2,3-дифенил-5H-имидазо[2,1-*b*][1,3]бензоксазин (**4**).



Аналогичного рода гетероциклическая система может быть построена и из 2-метилмеркаптобензимидазола (**2g**). При его термической конденсации с салициловым спиртом **1b** образуется 12Н-бензимидазо[2,1-*b*]-[1,3]бензоксазин (**5**). Процесс его образования можно представить следующим образом



В то время, как моноциклические продукты **3a–e** легко алкилируются по основному атому азота алкил- и бензилгалогенидами, в случае полициклического соединения **4** процесс протекает только под действием сильных алкилирующих агентов, в частности, $\text{Et}_3\text{O} \cdot \text{BF}_4$.



Следует отметить, что при наличии сильных акцепторных заместителей в молекулах галогензамещенных азолов при высокой температуре (160–170 °С) алкилирование 2-гидроксибензиловыми спиртами не удается провести селективно. При взаимодействии 2,4,5-трибромимидазола, 5,6-динитро-2-хлорбензимидазола или 5(4)-иод-2-метил-4(5)-нитроимидазола с салициловым спиртом образуется сложная смесь продуктов, выделить из которой индивидуальные компоненты не удалось.

Реакция образования 2-(азол-1-илметил)фенолов носит общий характер, природа азола не оказывает существенного влияния на выход целевого продукта.

Полученные продукты **3a–f** представляют собой кристаллические термостабильные высокоплавкие вещества, плохо растворимые в воде и большинстве органических растворителей. В отличие от моноциклических соединений **3a–f** полициклические имидазо[2,1-*b*][1,3]бензоксазины

Характеристики синтезированных соединений **3a–f**, **4** и **5**

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °С	Выход, % (метод)
		С	Н	N		
3a	C ₁₀ H ₉ N ₃ O ₃	<u>54.65</u>	<u>4.16</u>	<u>18.77</u>	248–250	79 (А), 65 (Б)
		54.79	4.11	19.18		
3b	C ₁₅ H ₁₃ N ₃ O ₃	<u>63.44</u>	<u>4.65</u>	<u>14.53</u>	255–257	71
		63.60	4.59	14.84		
3c	C ₁₅ H ₁₁ F ₃ N ₂ O	<u>61.48</u>	<u>3.82</u>	<u>9.59</u>	216–217	69
		61.64	3.77	9.39		
3d	C ₁₅ H ₁₀ BrF ₃ N ₂ O	<u>48.40</u>	<u>2.73</u>	<u>7.39</u>	240–242	73
		48.52	2.70	7.55		
3e	C ₉ H ₈ BrN ₃ O	<u>42.41</u>	<u>3.19</u>	<u>16.19</u>	173–174	75
		42.52	3.15	16.54		
3f	C ₁₃ H ₁₀ N ₄ O ₃	<u>57.63</u>	<u>3.74</u>	<u>20.30</u>	241–242	70
		57.78	3.70	20.74		
4*	C ₂₂ H ₁₅ N ₃ O ₃	<u>75.35</u>	<u>4.12</u>	<u>11.14</u>	234–235	80
		75.54	4.07	11.38		
5	C ₁₄ H ₁₀ N ₂ O	<u>75.49</u>	<u>4.55</u>	<u>12.34</u>	233–235	65
		75.68	4.50	12.61		

* По данным работы [10].

легко растворимы в дихлорметане, диоксане, ацетоне. Следует отметить растворимость 2-(азол-1-илметил)фенолов в разбавленных растворах кислот и щелочей, что связано с протеканием процессов солеобразования. В то же время (бенз)имидазо[2,1-*b*][1,3]бензоксазины **4** и **5** практически не растворимы в водных растворах кислот, несмотря на наличие основного атома азота.

Для всех синтезированных соединений в спектрах ЯМР ¹H присутствуют сигналы протонов метиленовой группы в области 5.12–5.95 м. д. Кроме того, для соединений **3a–f** имеется сигнал при 8.9–10.4 м. д., отвечающий протону группы OH.

В ИК спектрах имеются полосы поглощения, отвечающие колебаниям связей в ароматических кольцах (C=C/C=N) при 1600 и связей CН_{аром} при 760–741 см⁻¹. В спектрах соединений **4** и **5** присутствуют полосы поглощения средней интенсивности при 1269–1270 см⁻¹, соответствующие колебаниям фрагмента C–O–C, а для соединений **3a–f** характерно наличие широкой полосы поглощения при 3400–2500 см⁻¹ гидроксильной группы, ассоциированной водородными связями. В случае соединений **3a,b,f** и **4** имеются характеристические полосы поглощения нитрогруппы в области 1562–1520 и 1342–1327 см⁻¹.

Распад молекулярных ионов соединений **4** и **5**, образующихся при их ионизации электронами протекает неселективно; интенсивность пика молекулярного иона соединения **4** максимальна, а для соединения **5** максимальную интенсивность имеет ион [M–H]⁺ за счет отщепления циклического атома водорода оксазинового кольца, что объясняется образованием единой цепи сопряжения.

В спектрах ЯМР ^1H соединений **4** и **5** отсутствуют сигналы в области ~ 9.0 м. д., а в ИК спектре не наблюдается широкой интенсивной полосы поглощения в области $3400\text{--}2500\text{ см}^{-1}$, что подтверждает циклическое строение молекул этих соединений (табл. 2).

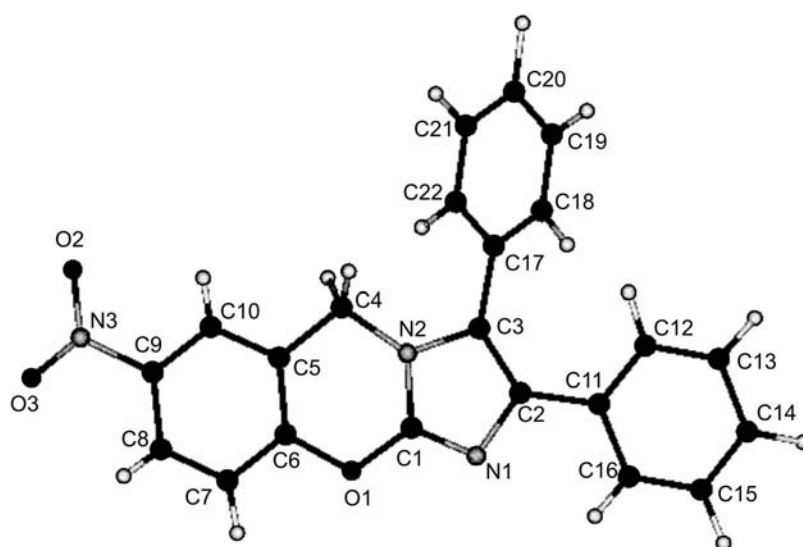
Структура соединения **4** подтверждается также данными РСА монокристалла. Геометрия молекулы, нумерация атомов, основные длины связей, основные валентные и торсионные углы приведены на рис. 1 и в табл. 3.

Т а б л и ц а 2

Спектральные характеристики соединений **3a–h**

Соединение	ИК спектр, ν , см^{-1}	Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц)
3a	3394, 3136–3086, 2372, 1597, 1558, 1477, 1339, 1296, 1145, 1088, 837, 748	5.40 (2H, с, CH_2), 6.93 (1H, д, $J = 8.0$, $\text{H}_{\text{AZ-4}}$); 7.23 (1H, д, $J = 7.2$, H-6); 7.53 (1H, д, $J = 8.0$, $\text{H}_{\text{AZ-5}}$); 7.97 (1H, с, $\text{H}_{\text{AZ-2}}$); 8.05 (1H, д, $J = 7.2$, H-5); 8.20 (1H, с, H-3); 9.25 (1H, с, OH)
3b	3250–2400, 1616, 1593, 1524, 1497, 1427, 1327, 1285, 741	2.49 (3H, с, CH_3); 5.31 (2H, с, CH_2); 7.23 (1H, д, $J = 8$, H-6); 7.27–7.39 (4H, м, $\text{H}_{\text{AZ-4-7}}$); 7.91 (1H, с, H-3); 7.94 (1H, д, $J = 8$, H-5); 9.51 (1H, с, OH)
3c	3148–3086, 1601, 1520, 1458, 1277, 1180, 1153, 1122, 1095, 744	5.62 (2H, с, CH_2); 6.89 (1H, т, $J = 7.8$, H-4); 6.96–7.01 (2H, м, H-3, 6); 7.28–7.49 (4H, м, $\text{H}_{\text{AZ-5,6,7}}$, H-5); 7.98 (1H, д, $J = 8.6$, $\text{H}_{\text{AZ-4}}$); 9.75 (1H, с, OH)
3d	3063–2955, 1593, 1520, 1477, 1423, 1265, 1195, 1138, 1095, 818, 748	5.61 (2H, с, CH_2); 6.91–7.37 (4H, м, $\text{H}_{\text{AZ-5}}$, H-3,5,6); 7.49 (1H, т, $J = 7$, $\text{H}_{\text{AZ-6}}$); 7.78 (1H, д, $J = 8$, $\text{H}_{\text{AZ-7}}$); 7.89 (1H, д, $J = 8.5$, $\text{H}_{\text{AZ-4}}$); 9.71 (1H, с, OH)
3e	3105–2604, 1589, 1497, 1435, 1346, 1277, 1142, 1107, 1018, 818, 760, 671, 656	5.31 (2H, с, CH_2); 6.82 (1H, д, $J = 8$, H-5); 7.18 (1H, с, H-3); 7.31 (1H, д, $J = 8$, H-6); 7.94 (1H, с, $\text{H}_{\text{AZ-3}}$); 8.51 (1H, с, $\text{H}_{\text{AZ-5}}$); 10.08 (1H, с, OH)
3f	3300–2500, 1620, 1593, 1527, 1497, 1447, 1339, 1300, 1273, 1088, 748	5.95 (2H, с, CH_2); 7.03 (1H, д, $J = 8.3$, H-6); 7.41 (1H, т, $J = 8.4$, $\text{H}_{\text{AZ-6}}$); 7.55 (1H, т, $J = 8.4$, $\text{H}_{\text{AZ-5}}$); 7.83 (2H, м, $\text{H}_{\text{AZ-7}}$, H-5); 7.92 (1H, с, H-3); 8.02 (1H, д, $J = 8.2$, $\text{H}_{\text{AZ-4}}$); 11.05 (1H, с, OH)
3g*	3047, 2916, 1597, 1551, 1508, 1485, 1443, 1342, 1296, 1258, 775, 744, 706	5.12 (2H, с, CH_2); 7.15 (2H, т, $J = 1.2$, C_6H_5); 7.21–7.25 (3H, м, C_6H_5); 7.42 (1H, д, $J = 8$, H-9); 7.48–7.56 (5H, м, C_6H_5); 8.24 (1H, д, $J = 8$, H-8); 8.38 (1H, с, H-6)
3h*	3421, 3383, 3047, 2924, 1631, 1547, 1458, 1288, 1188, 756, 736, 439	5.40 (2H, с, CH_2); 7.20–7.26 (5H, м, H-1,2,3,4, 10); 7.42–7.49 (3H, м, H-7,8,9)

* По данным работы [10], масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): соединения **3g** – 369 $[\text{M}]^+$ (100), 323 $[\text{M}-\text{NO}_2]^+$ (29), 165 (23), 89 (33), 77 $[\text{C}_6\text{H}_5]^+$ (16), 63 (20); соединения **3h** – 222 $[\text{M}]^+$ (94), 221 $[\text{M}-\text{H}]^+$ (100), 166 (12), 97 (13), 90 (41), 89 (36), 83 (16), 77 $[\text{C}_6\text{H}_5]^+$ (23), 64 (18), 63 (32), 51 (24).



Общий вид молекулы **3g** с нумерацией атомов

Имидазо[2,1-*b*][1,3]бензоксазиновый цикл имеет практически плоское строение несмотря на то, что в цикл включен атом углерода в sp^3 -гибридном состоянии; максимальное отклонение значения торсионного угла от значения для идеально плоской структуры составляет 3.87° .

Фенильная группа $C_{(11)}\dots C_{(16)}$ практически компланарна с имидазо[2,1-*b*]-[1,3]бензоксазином, торсионный угол $C_{(3)}C_{(2)}C_{(11)}C_{(16)}$ 178.71° . Плоскость фенильной группы $C_{(17)}\dots C_{(22)}$ составляет с плоскостью имидазо[2,1-*b*]-[1,3]бензоксазинового цикла двугранный угол 112.28° .

Молекулы в кристалле соединения **4** образуют стопки вдоль кристаллографического направления (0 0 1), а внутри каждой стопки молекулы ориентированы между собой "голова к хвосту".

Т а б л и ц а 3

Длины связей (d), значения валентных (ω) и торсионных (τ) углов в молекуле 7-нитро-2,3-дифенил-5Н-имидазо[2,1-*b*][1,3]бензоксазина*

Связь	d , Å	Угол	ω , град.	Угол	τ , град.
$N_{(2)}-C_{(1)}$	1.334(3)	$C_{(4)}N_{(2)}C_{(1)}$	126.5(2)	$C_{(4)}N_{(2)}C_{(1)}O_{(1)}$	0.25
$C_{(1)}-O_{(1)}$	1.361(3)	$N_{(2)}C_{(1)}O_{(1)}$	122.4(2)	$N_{(2)}C_{(1)}O_{(1)}C_{(6)}$	-3.54
$O_{(1)}-C_{(6)}$	1.391(3)	$C_{(1)}O_{(1)}C_{(6)}$	117.2(2)	$C_{(1)}O_{(1)}C_{(6)}C_{(5)}$	3.87
$C_{(6)}-C_{(5)}$	1.375(3)	$O_{(1)}C_{(6)}C_{(5)}$	122.2(2)	$O_{(1)}C_{(6)}C_{(5)}C_{(10)}$	178.66
$C_{(5)}-C_{(4)}$	1.493(3)	$C_{(6)}C_{(5)}C_{(4)}$	122.7(2)	$C_{(6)}C_{(5)}C_{(4)}N_{(2)}$	-2.01
$C_{(4)}-N_{(2)}$	1.447(3)	$C_{(5)}C_{(4)}N_{(2)}$	108.9(2)	$C_{(17)}C_{(3)}N_{(2)}C_{(1)}$	-176.31

* Полный список координат атомов и значения температурных параметров можно получить у авторов.

Таким образом, нами показано, что 1Н-азолы достаточно легко алкилируются 2-гидроксibenзиловыми спиртами в условиях термической конденсации с образованием 2-(1Н-азол-1-илметил)фенолов, которые при наличии в положении 2 1Н-азола группы, способной к нуклеофильному замещению, могут подвергаться внутримолекулярной гетероциклизации с образованием конденсированной системы имидазо[2,1-*b*][1,3]бензоксазина.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записаны на спектрофотометре Shimadzu FTIR-8400S в таблетках KBr. Спектры ЯМР ¹H сняты на приборе Bruker AM-400 (400 МГц) в растворе DMSO-d₆, внутренний стандарт TMS. Масс-спектры получены на приборе JMS-D300 с прямым вводом вещества при энергии ионизации 70 эВ. Чистота продуктов контролировалась методом ТСХ (Silufol UV-254, элюент хлороформ–метанол, 20:1, проявление в УФ свете).

2-Трифторметилбензимидазол (**2c**) получен по методике по [11], а 2-бром-4,5-дифенилимидазол (**2f**) и 2-метилмеркаптобензимидазол (**2g**) по методике [12].

Синтез 2-(1Н-азол-1-илметил)фенолов 2a–f. А. Эквимолярную смесь азола **2a–f** и 2-гидроксibenзилового спирта **1a–c** нагревают при 160–170 °С при интенсивном перемешивании в течение 20 мин. Продукт реакции промывают холодным дихлорметаном и кристаллизуют из этанола.

Б. К раствору 2.72 г (40 ммоль) имидазола **2a** в сухом ТГФ добавляют 1.19 г (10 ммоль) SOCl₂, выпавший осадок гидрохлорида имидазола отфильтровывают, а полученный раствор бис(имидазол-1-ил)сульфоксида быстро прибавляют к раствору 1.69 г (10 ммоль) бензилового спирта **1a** в ТГФ. Реакционную массу кипятят в течение 2 ч, растворитель отгоняют, а остаток кристаллизуют из смеси этанол–ДМФА.

12Н-Бензимидазо[2,1-*b*][1,3]бензоксазин (5). Смесь 1.64 г (10 ммоль) соединения **2g** и 1.30 г (10.5 ммоль) 2-гидроксibenзилового спирта **1b** нагревают 30 мин при 160–165 °С при интенсивном перемешивании до прекращения выделения паров воды. Полученный продукт дважды кристаллизуют из метанола.

Тетрафторборат 7-нитро-2,3-дифенил-1-этил-5Н-имидазо[2,1-*b*][1,3]бензоксазиния (6) [10]. К раствору 3.69 г (10 ммоль) соединения **4** в 50 мл абсолютного дихлорметана прибавляют раствор 1.9 г (10 ммоль) тетрафторбората триэтилоксония в 10 мл дихлорметана и реакционную массу перемешивают при комнатной температуре в течение 25 мин. Образовавшийся осадок отфильтровывают и последовательно промывают дихлорметаном и этанолом. Получают соединение **6** в виде желтых кристаллов с выходом 2.91 г (60%), т. пл. 273–274 °С (из ДМФА). ИК спектр, ν, см⁻¹: 2962, 2854 (CH_{аром}), 1655, 1628, 1585 (C=C/C=N), 1528 (NO₂), 1485 (C=C), 1346 (NO₂), 1092 (B–F), 771, 702 (CH_{аром}).

Рентгеноструктурное исследование соединения 4. Кристаллы выращены из смеси растворителей ДМФА–этанол (1:2) путем медленного испарения при комнатной температуре; для исследования был выбран монокристалл с линейными размерами 0.2×0.25×0.3 мм. Желтые игольчатые кристаллы принадлежат к моноклинной сингонии: $a = 19.112(4)$, $b = 11.207(2)$, $c = 8.092(2)$ Å, $\beta = 94.69(3)^\circ$, $V = 1727.4(6)$ Å³, $M = 369.36$, $d_{\text{выч}} = 1.420$ г/см³, $Z = 4$, пространственная группа $P2_1/n$. Параметры ячейки и набор экспериментальных отражений измерены в автоматическом 4-крупном дифрактометре KM-4 (KUMA DIFFRACTION) с χ -геометрией методом $\omega/2\theta$ сканирования на монохроматизированном MoK α -излучении ($2\theta \leq 50.1^\circ$); сегмент сферы: $-22 \leq h \leq 22$, $0 \leq k \leq 13$, $0 \leq l \leq 9$. Всего измерено 3493 отражения, из которых 3071 являются симметрически независимыми [$R(\text{int}) = 0.0223$, $R(\sigma) = 0.0683$]. Поскольку кристаллы исследованного соединения имеют низкие коэффициенты поглощения и малые размеры, поправка на поглощение не вводилась ($\mu = 0.098$ мм⁻¹). Структура определена прямым методом по программе SIR92 [13] с последующей серией расчетов карт электронной плотности. Все атомы водорода выявлены из разностного синтеза электронной плотности и уточнены в изотропном приближении. Полноматричное

анизотропное (для неводородных атомов) уточнение МНК по программе SHELXL 97 [14] завершено при $R_1 = 0.0444$, $wR_2 = 0.1119$ по 1488 отражениям с $I \geq 2\sigma(I)$, GooF 0.856.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. C. Botteghi, S. Paganelli, F. Moratti, M. Marchetti, R. Lazzaroni, R. Settambolo, O. Piccolo, *J. Mol. Catal. A : Chem.*, **200**, 147 (2003).
2. K. Wojciechowski, K. Dolatowska, *Tetrahedron*, **61**, 8419 (2005).
3. C. C. Lindsey, T. R. R. Pettus, *Tetrahedron Lett.*, **47**, 201 (2006).
4. S. L. Crawley, R. L. Funk, *Org. Lett.*, **5**, 3169 (2003).
5. J. E. Ezcurra, K. Karabelas, H. W. Moore, *Tetrahedron*, **61**, 275 (2005).
6. *Общая органическая химия*, под ред. Д. Бартона, У. Д. Оллиса, Химия, Москва, 1985, т. 8, с. 437.
7. R. W. Van De Water, T. R. R. Pettus, *Tetrahedron*, **58**, 5367 (2002).
8. M. Ogata, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **544**, 12 (1988).
9. H. A. Staab, H. Bauer, K. M. Schneider, *Azolides in Organic Synthesis and Biochemistry*, Wiley-VCH Verlag GmbH, &Co. KGaA, 2002, p. 456.
10. В. А. Осянин, Н. Е. Сидорина, *Изв. вузов. Химия и хим. технология*, **48**, № 10, 83 (2005).
11. G. Crank, A. Mursyidi, *Aust. J. Chem.*, **35**, 775 (1982).
12. А. Ф. Пожарский, В. А. Анисимова, Е. Б. Цупак, *Практические работы по химии гетероциклов*, Изд-во Рост. ун-та, Ростов-на-Дону, 1988.
13. A. Altomare, G. Cascarano, C. Giacovazzo, A. Gualardi, *J. Appl. Crystallogr.*, **26**, 343 (1993).
14. G. M. Sheldrick, SHELX-97. *Programs for Crystal Structure Analysis*, Univ. of Göttingen, Göttingen, Germany, 2332 (1998).

Самарский государственный университет,
Самара 443011, Россия
e-mail: sidorinan@inbox.ru

Поступило 21.03.2006

^aСамарский государственный
технический университет,
Самара 443100, Россия
e-mail: vosyanin@mail.ru