

Для цитирования:

Разгуляев В.И., Никитина П.А., Колдаева Т.Ю., Мирошников В.С., Перевалов В.П. Синтез 3-оксидов 5-метил-1-(4-фторбензил)-2-(3-хроменил)-4-этоксикарбонилимидазола. *Изв. вузов. Химия и хим. технология*. 2017. Т. 60. Вып. 2. С. 17–19.

For citation:

Razgulyaev V.I., Nikitina P.A., Koldaeva T.Yu., Miroshnikov V.S., Perevalov V.P. Synthesis of 2-(3-chromenyl)-4-ethoxycarbonyl-1-(4-fluorobenzyl)-5-methylimidazole 3-oxides. *Izv. Vyssh. Uchebn. Zaved. Khim. Khim. Tekhnol.* 2017. V. 60. N 2. P. 17–19.

УДК: 547.781.1

В.И. Разгуляев, П.А. Никитина, Т.Ю. Колдаева, В.С. Мирошников, В.П. Перевалов

Владислав Игоревич Разгуляев, Полина Андреевна Никитина (✉), Татьяна Юрьевна Колдаева, Владимир Сергеевич Мирошников, Валерий Павлович Перевалов

Кафедра технологии тонкого органического синтеза и химии красителей, Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева, Миусская пл., 9, Москва, Российская Федерация, 125047
E-mail: razgul.vlad@yandex.ru, polinandrevna@yandex.ru (✉), tkoldaeva@muctr.ru, star78@inbox.ru, pvp@muctr.ru

СИНТЕЗ 3-ОКСИДОВ 5-МЕТИЛ-1-(4-ФТОРБЕНЗИЛ)-2-(3-ХРОМЕНИЛ)-4-ЭТОКСИКАРБОНИЛИМИДАЗОЛА

Показана принципиальная возможность получения 2-(3-хроменил)замещенных 3-оксидов имидазола, содержащих в положении 1 потенциально фармакофорный фторбензильный фрагмент. Синтезировано два новых 3-оксида имидазола, описаны характерные особенности их ¹H ЯМР, ИК и масс-спектров.

Ключевые слова: конденсация, N-оксиды имидазолов, хромены

UDC: 547.781.1

V.I. Razgulyaev, P.A. Nikitina, T.Yu. Koldaeva, V.S. Miroshnikov, V.P. Perevalov

Vladislav I. Razgulyaev, Polina A. Nikitina (✉), Tatiana Yu. Koldaeva, Vladimir S. Miroshnikov, Valery P. Perevalov

Department of Technology of Fine Organic Synthesis and Chemistry of Dyes, D. Mendeleev University of Chemical Technology of Russia, Miusskaya sq., 9, Moscow, 125047, Russia
E-mail: razgul.vlad@yandex.ru, polinandrevna@yandex.ru (✉), tkoldaeva@muctr.ru, star78@inbox.ru, pvp@muctr.ru

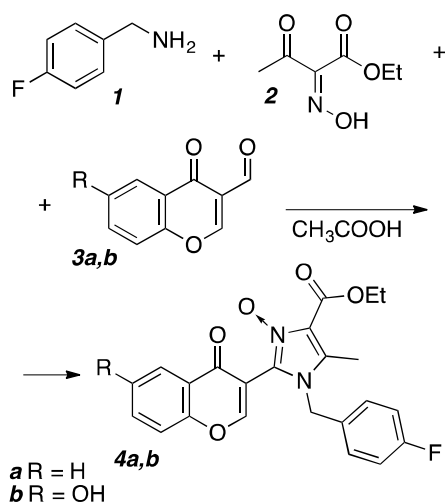
SYNTHESIS OF 2-(3-CHROMENYL)-4-ETHOXYCARBONYL-1-(4-FLUOROBENZYL)-5-METHYLIMIDAZOLE 3-OXIDES

In addition to our search for probable HIV-1 integrase inhibitors in the series of imidazole derivatives a possibility of preparation of 2-(3-chromenyl)substituted imidazole 3-oxides containing fluorobenzyl moiety in position 1 of imidazole ring as a potential pharmacophore was demonstrated. 4-ethoxycarbonyl-1-(4-fluorobenzyl)-5-methyl-2-(4-oxo-4H-chromen-3-yl)imidazole 3-oxide 4a and 4-ethoxycarbonyl-2-(6-hydroxy-4-oxo-4H-chromen-3-yl)-1-(4-fluorobenzyl)-5-methylimidazole 3-oxide 4b were synthesized starting with fluorobenzylamine 1, ethyl 2-(hydroxyimino)-3-oxobutanoate 2 and 4-oxo-4H-chromen-3-carbaldehyde 3a or 6-hydroxy-4-oxo-4H-chromen-3-carbaldehyde 3b, respectively. The condensation was carried out at room temperature in glacial acetic acid. Two novel imidazole N-oxides were characterized by ¹H NMR and IR spectroscopy and mass-spectrometry. It should be noted that in ¹H NMR spectra of the discussed imidazole N-oxides

(recorded in deuterated DMSO) the singlet of the proton in the position 2 of chromenyl ring is shifted to lower field (8.70 and 8.78, respectively) as compared with the signals of other aromatic protons. Such deshielding is typical for this kind of heterocyclic system and may be explained by the influence of the electron-withdrawing of N-oxide moiety. In the IR spectrum of 4-ethoxycarbonyl-1-(4-fluorobenzyl)-5-methyl-2-(4-oxo-4H-chromen-3-yl)imidazole 3-oxide **4a** the absorption bands corresponding to the carbonyl groups appear at 1641 cm^{-1} (for C=O in the position 4 of chromenyl ring) and 1641 cm^{-1} (C=O of the ester moiety). In the IR spectrum of 4-ethoxycarbonyl-2-(6-hydroxy-4-oxo-4H-chromen-3-yl)-1-(4-fluorobenzyl)-5-methylimidazole 3-oxide **4b** the position of the former band remains practically unchanged (1646 cm^{-1}), whereas the latter band is shifted to higher frequencies (1715 cm^{-1}) due to intermolecular interactions with OH-group in the position 6 of the chromene. The absorption band for this group appears as a broad band with medium intensity and maximum absorption at 3228 cm^{-1} . In the mass spectra of imidazole N-oxides under consideration peaks of the molecular ions (M^+) and peaks ($M-16$) are observed. The demonstrated possibility of the synthesis of the titled compounds allows the further planning of the synthesis of a series of such structures varying the substituents in both chromenyl and imidazole rings.

Key words: condensation, imidazole N-oxides, chromenes

Интерес к N-оксидам имидазола объясняется их ценностью как в качестве интермедиатов, так и в качестве потенциально биологически-активных соединений [1, 2]. В продолжение поисков потенциальных ингибиторов интегразы ВИЧ в ряду производных имидазола [3] была продемонстрирована возможность объединения в молекуле фармакофорных фрагментов фторбензиламина, хромена и N-оксида имидазола. Конденсацией амина **1**, оксима **2** и альдегидов **3a,b** в ледяной уксусной кислоте при комнатной температуре и длительной выдержке были синтезированы и охарактеризованы N-оксиды имидазолов **4a,b** (схема).



Следует отметить, что в спектрах ^1H ЯМР соединений **4a,b** синглет протона в положении 2 хроменового цикла дезэкранирован (8,70 и 8,78 м.д., соответственно) относительно сигналов ароматических протонов, что характерно для такого рода

структур [4] и объясняется влиянием акцепторного N-оксидного фрагмента. В ИК спектре соединения **4a** полосы валентных колебаний карбонильных групп были соотнесены следующим образом: 1641 cm^{-1} – колебания C=O в положении 4 хроменового цикла; 1694 cm^{-1} – C=O сложноэфирного фрагмента. В спектре **4b** положение первой полосы остается практически неизменным (1646 cm^{-1}), а вторая смещается в сторону больших частот (1715 cm^{-1}) за счет межмолекулярных взаимодействий с OH-группой в положении 6, колебаниям которой соответствует уширенная полоса средней интенсивности с максимумом при 3228 cm^{-1} . В масс-спектрах N-оксидов имидазола **4a** и **4b** наблюдаются пики, соответствующие молекулярным ионам (M^+), а также пики ($M-16$), характерные для масс-спектров N-оксидов имидазола и соответствующие отрыву N-оксидного кислорода.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Используемые реактивы являются коммерчески доступными и использованы без дополнительной очистки. Исходные оксим **2** [4] и альдегиды **3a,b** [4, 5] получены по известным методикам. Спектры ^1H ЯМР регистрировались на спектрометре Bruker AvanceTM 300 с рабочей частотой 300 МГц в ДМСО- d_6 , внутренний стандарт – остаточные сигналы растворителя. ИК спектры регистрировались на фурье-спектрофотометре Shimadzu IRAffinity-1 FTIR в таблетках KBr. Масс-спектры регистрировались на масс-спектрометре LKB-2000, энергия ионизирующих электронов 70 эВ.

3-Оксид этилового эфира 1-(4-фторбензил)-5-метил-2-(4-оксо-4H-хромен-3-ил)-имидазол-4-карбоновой кислоты (4a). Смесь 1,25 г

(8 ммоль) амина **1**, 1,59 г (8 ммоль) оксима **2** и 1,74 г (8 ммоль) альдегида **3a** в 15 мл ледяной уксусной кислоты перемешивают при комнатной температуре 4 ч и оставляют на неделю. Реакционную массу выливают в 50 мл воды, экстрагируют хлороформом (2×25 мл), экстракт промывают 10% раствором NaCl (25 мл), 10% раствором NaHCO₃ (2×25 мл), 10% раствором NaCl (25 мл). Сушат над безводным MgSO₄. Хлороформ отгоняют, остаток обрабатывают диэтиловым эфиром, отфильтровывают и подвергают хроматографической очистке на колонке с силикагелем (элюент – CHCl₃; градиентная смесь CHCl₃:C₂H₅OH – 50:1-1:1). Собирают фракцию, содержащую продукт **4a**, затирают в эфире, отфильтровывают, сушат на воздухе и получают 0,94 г (29%) продукта **4a** в виде светло-желтого порошка с T_{пл.} 159-161°C. ¹H ЯМР (DMSO-d₆), δ, м.д.: 8,78 (s, 1H, H-2_{Chr}); 8,12 (dd, J = 8,1 Гц, J = 1,7 Гц; 1H, H-Ar); 7,87-7,95 (m, 1H, H-Ar); 7,72-7,80 (m, 1H, H-Ar); 7,54-7,65 (m, 1H, H-Ar); 7,07-7,23 (m, 4H, H-Ar); 5,23 (s, 2H, CH₂); 4,30 (q, 2H, OCH₂CH₃); 2,39 (s, 3H, CH₃); 1,31 (t, 3H, OCH₂CH₃). ИК (KBr), ν, см⁻¹: 1694 (C=O); 1641 (C=O); 1302 (N-O); 1166, 1149 (C-F). Масс: m/z = 422 [M]⁺, 408 [M-16].

3-Оксид этилового эфира 1-(4-фторбензил)-5-метил-2-(6-гидрокси-4-оксо-4H-хромен-3-ил)-имидазол-4-карбоновой кислоты (4b). Смесь 0,83 г (6,4 ммоль) амина **1**, 1,02 г (6,4 ммоль) ок-

сима **2**, 1,22 г (6,4 ммоль) альдегида **3b** в 10 мл ледяной уксусной кислоты перемешивают при комнатной температуре 4 ч и оставляют на неделю. Реакционную массу выливают в 35 мл воды, осадок отфильтровывают и дважды перекристаллизовывают из смеси этанол – вода (1:1). Получают 0,51 г (18%) чистого продукта **4b** в виде желтого порошка с T_{пл.} 175-178°C. ¹H ЯМР (DMSO-d₆), δ, м.д.: 10,41 (уш. s, 1H, OH); 8,70 (s, 1H, H-2_{Chr}); 7,56 (d, J = 8,8 Гц, 1H, H-8_{Chr}); 7,32 (d, J = 2,6 Гц, 1H, H-5_{Chr}); 7,27 (dd, J = 8,4 Гц, J = 2,8 Гц, 1H, H-7_{Chr}); 7,06-7,21 (m, 4H, H-Ar); 5,21 (s, 2H, CH₂); 4,29 (q, 2H, OCH₂CH₃); 2,38 (s, 3H, CH₃); 1,30 (t, 3H, OCH₂CH₃). ИК (KBr), ν, см⁻¹: 3000-3300 (OH); 1715 (C=O); 1646 (C=O). Масс: m/z = 438 [M]⁺, 422 [M-16].

ВЫВОДЫ

Таким образом, нами показана принципиальная возможность синтеза 2-(3-хроменил)замещенных 3-оксидов имидазола, содержащих потенциально фармакофорный фторбензильный фрагмент в положении 1, что позволяет планировать дальнейший синтез ряда подобных структур с варьированием различных заместителей в хроменом и имидазольном гетероциклах.

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства образования и науки России в рамках выполнения базовой части госзадания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Никитина Г.В., Певзнер М.С. N-оксиды имидазола и бензимидазола. *ХГС*. 1993. №. 2. С. 147-175.
2. Begtrup M. Diazole, Triazole and Tetrazole N-Oxides. *Advances in Heterocyclic Chemistry*. 2012. V. 106. P. 1-109. DOI: 10.1016/B978-0-12-396531-8.00001-8.
3. Никитина П.А., Ткач И.И., Княжанская Е.С., Готтих М.Б., Перевалов В.П. Синтез и способность ингибировать интегразу ВИЧ-1 2-(7-(фторбензилокси)-4-оксо-4H-хромен-3-ил)-1-гидроксиимидазолов. *Хим.-фармац. жс*. 2016. Т. 50. № 8. С. 16-21.
4. Nikitina P.A., Kuz'mina L.G., Perevalov V.P., Tkach I.I. Synthesis and study of prototropic tautomerism of 2-(3-chromenyl)-1-hydroxyimidazoles. *Tetrahedron*. 2013. V. 69. P. 3249-3256. DOI: 10.1016/j.tet.2013.02.039.
5. Tu Q.-D., Li D., Sun Y., Han X.-Y., Yi F., Sha Y., Ren Y.-L., Ding M.-W., Feng L.-L. Design and syntheses of novel N'-((4-oxo-4H-chromen-3-yl)methylene)benzohydrazide as inhibitors of cyanobacterial fructose-1,6-/sedoheptulose-1,7-bisphosphatase. *Bioorg. Med. Chem.* 2013. V. 21. P. 2826-2831. DOI: 10.1016/j.bmc.2013.04.003.

REFERENCES

1. Nikitina G.V., Pevzner M.S. Imidazole and benzimidazole N-oxides. *Chem. Heterocycl. Compd.* 1993. V. 29. N 2. P. 127-151. DOI: 10.1007/BF00531655.
2. Begtrup M. Diazole, Triazole and Tetrazole N-Oxides. *Advances in Heterocyclic Chemistry*. 2012. V. 106. P. 1-109. DOI: 10.1016/B978-0-12-396531-8.00001-8.
3. Nikitina P.A., Tkach I.I., Knyazhanskaya E.S., Gottikh M.B., Perevalov V.P. Synthesis of and HIV-1 integrase inhibition by 2-[7-(fluorobenzyloxy)-4-oxo-4H-chromen-3-yl]-1-hydroxyimidazoles. *Pharm. Chem. J.* 2016. V. 50. N 8. P. 513-518. DOI: 10.1007/s11094-016-1479-x.
4. Nikitina P.A., Kuz'mina L.G., Perevalov V.P., Tkach I.I. Synthesis and study of prototropic tautomerism of 2-(3-chromenyl)-1-hydroxyimidazoles. *Tetrahedron*. 2013. V. 69. P. 3249-3256. DOI: 10.1016/j.tet.2013.02.039.
5. Tu Q.-D., Li D., Sun Y., Han X.-Y., Yi F., Sha Y., Ren Y.-L., Ding M.-W., Feng L.-L. Design and syntheses of novel N'-((4-oxo-4H-chromen-3-yl)methylene)benzohydrazide as inhibitors of cyanobacterial fructose-1,6-/sedoheptulose-1,7-bisphosphatase. *Bioorg. Med. Chem.* 2013. V. 21. P. 2826-2831. DOI: 10.1016/j.bmc.2013.04.003.

Поступила в редакцию 21.07.2016

Принята к опубликованию 29.12.2016

Received 21.07.2016

Accepted 29.12.2016