

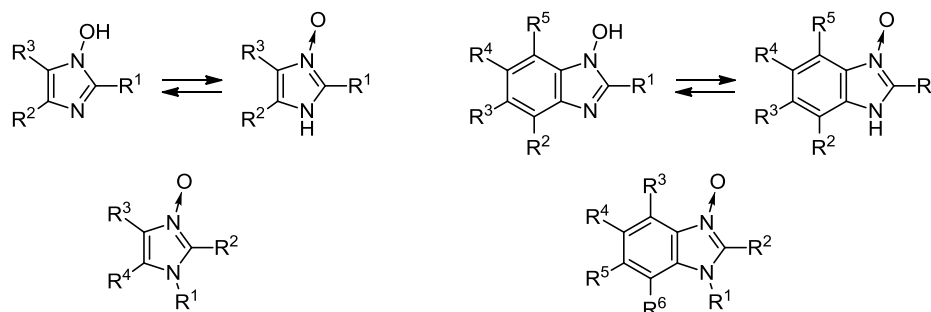
## Методы синтеза и физико-химические свойства 1-гидроксиимидазолов, имидазол-3-оксидов и их бензоаннелированных аналогов

Полина А. Никитина<sup>1\*</sup>, Валерий П. Перевалов<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Российский химико-технологический университет им. Д. И. Менделеева,  
Миусская пл., 9, Москва 125047, Россия; e-mail: polinandrevna@yandex.ru

Поступило 7.07.2016

Принято 22.10.2016



Систематизирована информация по методам синтеза 1-гидроксиимидазолов, имидазол-3-оксидов и их бензоаннелированных аналогов. Обобщены спектральные и структурные данные рассматриваемых соединений. Обзор охватывает литературу с 1964 по 2016 г. и некоторые более ранние работы.

**Ключевые слова:** бензимидазол-3-оксиды, 1-гидроксибензимидазолы, 1-гидроксиимидазолы, имидазол-3-оксиды, координационные свойства, прототропная таутомерия, рентгеноструктурный анализ.

Обзор<sup>1</sup> по химии *N*-оксидов имидазола и бензимидазола был опубликован в 1993 г. Вопросы получения этих соединений частично также затронуты в монографии Гриммета<sup>2</sup> (1997 г.) и в его же обзоре<sup>3</sup> (2002 г.). Также Гримметом были написаны главы, посвященные имидазолам, в первых двух выпусках "Comprehensive Heterocyclic Chemistry".<sup>4-7</sup> В третьем выпуске<sup>8</sup> глава по химии имидазолов подготовлена группой американских ученых. Следует отметить, что в публикациях<sup>4-8</sup> *N*-оксиды и *N*-гидроксипроизводные имидазола лишь упоминаются в ряду других производных. Отдельный интерес представляет обзор Бегтрупа<sup>9</sup> по *N*-оксидам диазолов, триазолов и тетразолов, в котором кратко изложена информация о 1-замещенных имидазол-3-оксидах. Свойства 1-гидроксиимидазолов в этом обзоре<sup>9</sup> не рассматриваются. В недавнем обзоре,<sup>10</sup> посвященном химии 2-незамещенных имидазол-3-оксидов, также рассматриваются методы получения этого класса соединений.

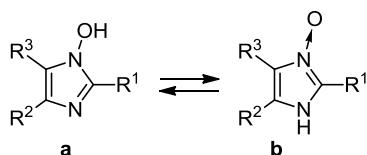
Анализ обзорных публикаций<sup>1-3,5,7-10</sup> показывает, что *N*-оксиды и *N*-гидроксизамещенные имидазолы и

бензимидазолы являются ценными промежуточными продуктами в синтезе гетероциклических структур. Также обсуждаемые соединения представляют интерес в качестве потенциальных биологически активных веществ. Еще в 1972 г., в самом начале изучения этого класса гетероциклов, был проведен обширный скрининг производных 1-гидроксиимидазола в качестве пестицидных препаратов.<sup>11</sup> Было обнаружено, что данные соединения могут являться гербицидами, нематоцидами, инсектицидами, фунгицидами, антипаразитарными средствами, обладают бактериостатическими свойствами.<sup>11</sup>

В XXI в. интерес к биологически активным соединениям, содержащим в своей структуре фрагменты *N*-оксида или *N*-гидроксиимидазола и их бензоаннелированных аналогов, неуклонно возрастает. Среди них выявлены потенциально гипотензивные средства,<sup>12</sup> молекулы, обладающие антипротозойной,<sup>13,14</sup> противоопухолевой<sup>15,16</sup> и противовирусной<sup>17-19</sup> активностью, а также гербициды<sup>20</sup> и потенциальные селективные ингибиторы киназ с различными функциями.<sup>21</sup>

Помимо практической значимости, обсуждаемые соединения представляют интерес и как объекты теоретических исследований. Одним из наиболее привлекательных в этом плане аспектов является прототропная таутомерия 1-гидроксиимидазолов<sup>1–4,7,8,13,22–34</sup> (схема 1). 1-Гидроксиимидазолы и их бензоаналоги могут существовать в формах 1-гидроксиимидазола (**a**, OH-форма) или имидазол-3-оксида (**b**, NH-форма) (схема 1).

Схема 1



Прототропная таутомерия гетероароматических соединений была лаконично рассмотрена в обзоре.<sup>35</sup> Методы ее изучения для пятичленных циклов с двумя и более гетероатомами достаточно подробно освещены в обзоре.<sup>36</sup> Отдельного внимания также заслуживает недавно вышедшая монография.<sup>37</sup>

Взаимопревращение прототропных таутомеров можно рассматривать как процесс, аналогичный реакциям переноса протона.<sup>37</sup> Чаще всего исследования прототропной таутомерии касаются равновесия в растворе, но изучение таутомеров в отсутствие растворителя (например, в газовой фазе,<sup>32</sup> в кристалле<sup>38</sup>) также может являться предметом интереса.<sup>37</sup>

Изучение прототропной таутомерии потенциально биологически активных соединений, в числе которых и обсуждаемые структуры, играет большую роль при поиске лекарственных средств.<sup>39</sup> Сведения о таутомерных формах изучаемых соединений также важны при изучении их координационных свойств.

Настоящий обзор посвящен методам синтеза 1-гидроксиимидазолов, 1-замещенных имидазол-3-оксидов и их бензоаннелированных аналогов. Так как в обзоре<sup>1</sup> представлены не все публикации, мы постарались систематизировать весь массив имеющихся данных по синтезу. При этом основное внимание уделено работам, опубликованным в последние 20 лет. Также освещены некоторые физико-химические свойства рассматриваемых соединений.

## 1. ПОЛУЧЕНИЕ 1-ГИДРОКСИИМИДАЗОЛОВ И ИМИДАЗОЛ-3-ОКСИДОВ

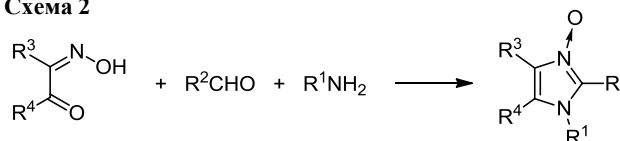
Условно методы получения *N*-оксидов и *N*-гидроксиимидазолов можно разделить на две большие группы: синтеза, включающие построение гетероцикла из ациклических предшественников, и реакции изменения уже имеющейся гетероциклической системы. Из последней группы в данном обзоре рассматриваются только реакции рециклизации, окисления и восстановления производных имидазола, а также превращение *N*-гидроксиимидазолов в *N*-оксиды.

### 1.1. Реакции построения гетероцикла из ациклических предшественников

#### 1.1.1. Конденсация $\alpha$ -гидроксилиминокетонов с альдегидами и аминами

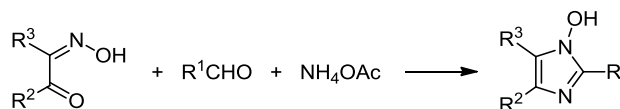
Самым распространенным и удобным методом синтеза 1-гидроксиимидазолов и имидазол-3-оксидов является циклизация  $\alpha$ -гидроксилиминокетонов с альдегидами (источники атома C-2) и аминами (источники атома N-1) (схема 2).<sup>14,20,23,26,27,33,34,38,40–84</sup>

Схема 2



При использовании в качестве аминной составляющей первичных аминов образуются имидазол-3-оксиды,<sup>33,34,46,49–52,62,63,65,74–76,79,80,83</sup> а в случае применения аммиака (как правило, в виде ацетата аммония) – 1-гидроксиимидазолы<sup>14,20,33,34,38,42,44,54,56,59,68,69,77,81–84</sup> (схема 3).

Схема 3



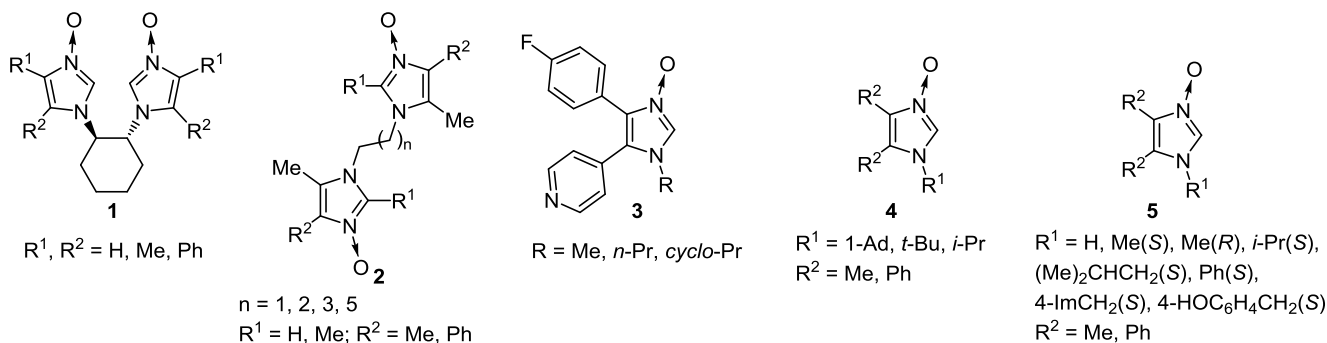
Применение в качестве аминной составляющей и реакционной среды жидкого аммиака, как было показано в ранних работах по получению 1-гидроксиимидазолов,<sup>23,26,27,40,41,47</sup> препаративно более сложно.

Введение в реакцию в качестве альдегидной составляющей формальдегида приводит к образованию имидазол-3-оксидов, незамещенных по положению 2,<sup>62,63,65,70,72–75,79,80</sup> которые из-за нестабильности могут перегруппировываться в ходе реакции в соответствующие имидазолы (работы,<sup>46,63</sup> а также недавний обзор по методам синтеза имидазолонов<sup>85</sup>). Наличие в положении 4 имидазольного цикла заместителей, способных к образованию внутримолекулярной водородной связи (ВВС) с кислородом *N*-оксидной функции, стабилизирует незамещенные по положению 2 имидазол-3-оксиды.<sup>70</sup> Препятствием к перегруппировке таких имидазол-3-оксидов в соответствующие имидазолы может стать получение данных соединений в виде борфторидных комплексов<sup>86–88</sup> путем введения в реакционную смесь эфира трифтористого бора.

В качестве исходных реагентов можно использовать не только индивидуальные амины и альдегиды, но и соответствующие основания Шиффа (как в виде мономера, так и тримера).<sup>34,43,45,48,53–55,57,58,60,61,63–67,70–73,76,79,80,86,87</sup>

Выбор в качестве аминной составляющей диамин приводит к образованию бисимидазолов **1**, **2**<sup>61,64</sup> (рис. 1). При этом в реакции могут участвовать как диамин и альдегид,<sup>61</sup> так и предварительно синтезированные азометины.<sup>64</sup>

Следует отметить, что введение в реакцию оптически активных аминов приводит к оптически актив-

Рисунок 1. Бисимидазолы **1**, **2** и *N*-оксиды **3–5**.

ным имидазол-3-оксидам с сохранением конфигурации хирального центра.<sup>62,64,66,79,80</sup>

Чаще всего превращение  $\alpha$ -гидроксиламинов в *N*-оксиды имидазолов проводят в спиртах или в ледяной уксусной кислоте. Также встречаются примеры подобной конденсации в диэтиловом эфире.<sup>63,72,73</sup> Выбор среды для проведения данной реакции играет важную роль. Так, в работе<sup>55</sup> отмечается, что *N*-оксиды **3** не образуются в кислых условиях, а при проведении реакции в нейтральной среде соединения **3** были получены с хорошими выходами. Напротив, попытка получения *N*-оксидов **4** с объемными заместителями при атоме N-1 в кипящем этаноле оказалась безуспешной, а использование ледяной уксусной кислоты позволило получить имидазол-3-оксиды **4** с выходами 47–65%.<sup>71</sup> В работах<sup>63,64</sup> отмечается, что в спирте выходы имидазол-3-оксидов **1** и **5** ниже, чем в ледяной уксусной кислоте (рис. 1).

При проведении реакции в диэтиловом эфире образующиеся в ходе реакции имидазол-3-оксиды **6** легко изомеризируются в соответствующие имидазолы **7**, что приводит в итоге к смеси продуктов **6** и **7** (схема 4).<sup>63</sup>

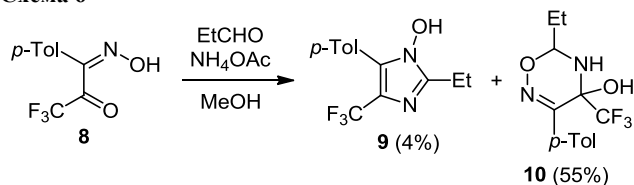
Таким образом, оптимальный растворитель должен выбираться для каждого случая в зависимости от заместителей в исходных соединениях. Обсуждаемая конденсация возможна и в отсутствие растворителя.<sup>81–83</sup>

Предполагается,<sup>43,45,47,63</sup> что данная реакция протекает в соответствии со схемой 5.

В работе<sup>54</sup> изложена иная точка зрения на механизм этой реакции. Так, было показано, что при проведении

конденсации оксима **8** с пропаналем и ацетатом аммония в метаноле при комнатной температуре целевой 1-гидроксиимидазол **9** образуется с выходом 4%, а основным продуктом реакции является оксадиазин **10** (выход 55%) (схема 6).

Схема 6



Обработка реакционной смеси или выделенного соединения **10** 1 н. раствором HCl дает 1-гидроксиимидазол **9** с выходом 77%. При использовании в качестве исходных соединений кетонов, а не альдегидов образуются производные оксадиазины. Основываясь на этих фактах, автор работы<sup>54</sup> предложил механизм образования *N*-гидроксиимидазолов через промежуточные оксадиазины (схема 7).

Квантово-химические расчеты *ab initio* с использованием базисного набора 6-31G\* с оптимизацией геометрии показали, что при  $R^1 = R^2 = H$  1-гидроксиимидазол **9** более стабилен, нежели оксадиазининовый интермедиат **A**, тогда как 2*H*-имидазол **B** менее стабилен чем оксадиазин **A**, что вполне согласуется с предложенным механизмом. В случае же введения в реакцию кетона вместо альдегида при атоме C-2 имидазольного цикла отсутствует атом водорода. В

Схема 4

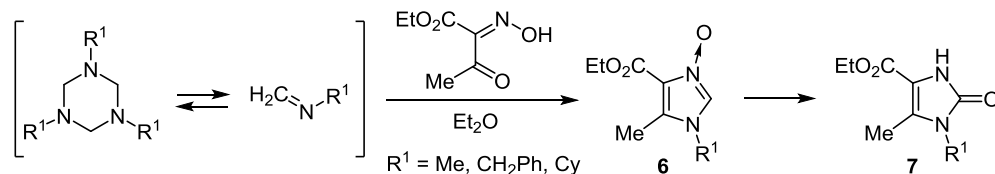


Схема 5

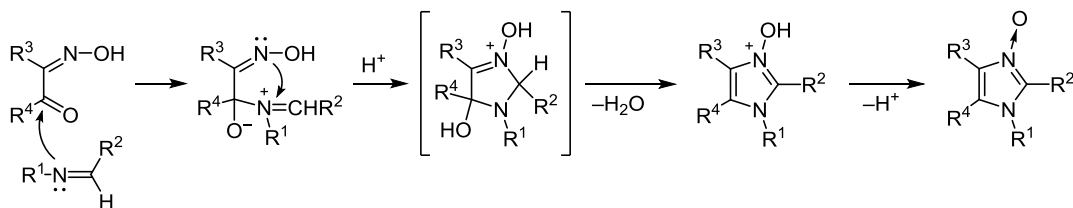
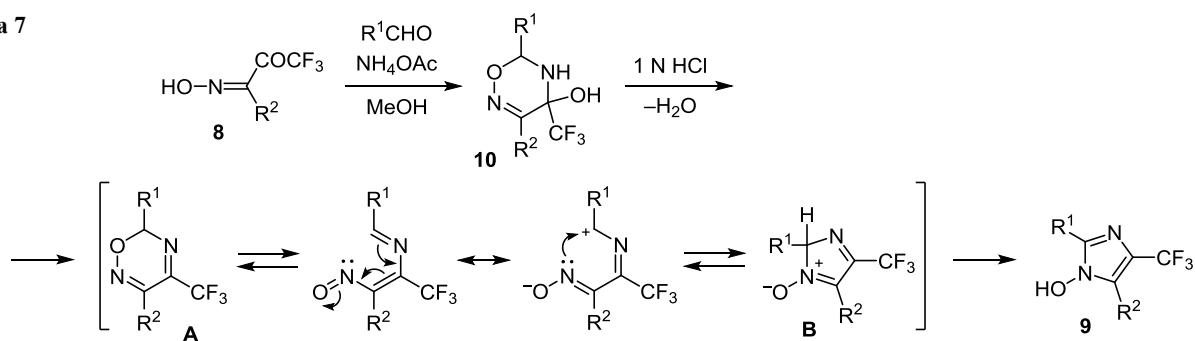


Схема 7

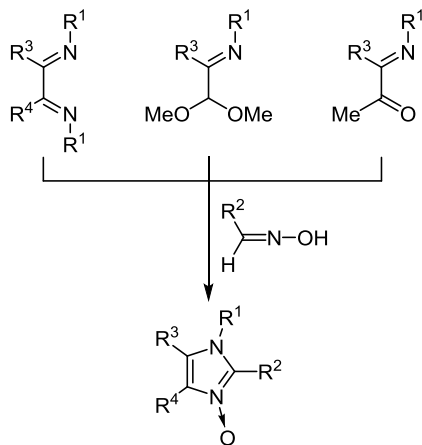


результате становится невозможной прототропная перегруппировка **B**→**9**, что приводит к образованию оксадиазинов.<sup>54</sup>

### 1.1.2. Конденсация дииминов и иминокрбонильных соединений с альдоксимами

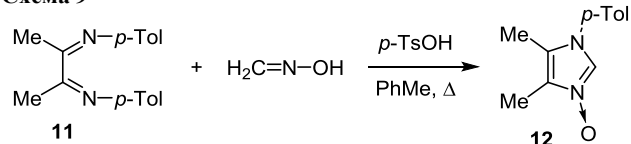
*N*-Оксиды имидазолов могут быть получены конденсацией производных  $\alpha$ -дииминов или  $\alpha$ -иминокетонов с альдоксимами<sup>89,90</sup> (схема 8).

Схема 8



Изучение конденсации 2,3-диметил-1,4-ди(4-метилфенил)-1,4-диазабутадиена (**11**) с оксимом формальдегида (схема 9) показало, что данный тип циклизации также очень чувствителен к природе растворителя. Лучшие результаты были получены при использовании смеси протонных растворителей (MeOH–*i*-PrOH, 1:2) для синтеза основания Шиффа с обязательным добавлением апротонного растворителя (толуола) непосредственно для проведения циклизации. Для связывания выделяющегося *para*-толуидина в реакционную смесь добавляли избыток *para*-толуолсульфокислоты, серной или трифторуксусной кислоты. Оптимизация условий реакции позволила достичь 40% выхода продукта **12**.<sup>89</sup>

Схема 9



Этим способом можно получить имидазол-3-оксиды **13** и **14**, не содержащие заместителей в положениях 4 и 5 (табл. 1).

Таблица 1. Сравнение условий получения имидазол-3-оксидов 12–20

| Соединение | $R^1$         | $R^2$             | $R^3$ | $R^4$ | Растворитель                     | Кислотный агент      | Носитель                          | Выход, % | Ссылка |
|------------|---------------|-------------------|-------|-------|----------------------------------|----------------------|-----------------------------------|----------|--------|
| <b>12</b>  | <i>p</i> -Tol | H                 | Me    | Me    | MeOH– <i>i</i> -PrOH–PhMe        | <i>p</i> -TsOH       | –                                 | 40       | 89     |
| <b>13</b>  | <i>p</i> -Tol | H                 | H     | H     | MeOH– <i>i</i> -PrOH–PhMe        | <i>p</i> -TsOH       | Силикагель                        | 47       | 90     |
| <b>14</b>  | Cy            | H                 | H     | H     | MeOH– <i>i</i> -PrOH– $CH_2Cl_2$ | –                    | –                                 | 37       | 89     |
| <b>15</b>  | <i>p</i> -Tol | PhCH <sub>2</sub> | Me    | Me    | EtOH–PhMe                        | –                    | –                                 | 32       | 89     |
| <b>16</b>  | <i>p</i> -Tol | Me                | Me    | Me    | EtOH–PhMe                        | CF <sub>3</sub> COOH | Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> *  | 42       | 90     |
| <b>17</b>  | <i>p</i> -Tol | H                 | H     | Me    | EtOH–PhMe                        | –                    | –                                 | 31       | 89     |
| <b>18</b>  | <i>p</i> -Tol | Ph                | Me    | Me    | MeOH– <i>i</i> -PrOH–PhMe        | <i>p</i> -TsOH       | Силикагель                        | 47       | 90     |
| <b>19</b>  | <i>p</i> -Tol | Me                | Me    | Me    | EtOH–PhMe                        | <i>p</i> -TsOH       | –                                 | 22       | 89     |
| <b>20</b>  | <i>p</i> -Tol | H                 | H     | Me    | MeOH– <i>i</i> -PrOH–PhMe        | CF <sub>3</sub> COOH | –                                 | 29       | 89     |
|            |               |                   |       |       | –                                | –                    | Силикагель                        | 30       | 90     |
|            |               |                   |       |       | EtOH–PhMe                        | <i>p</i> -TsOH       | –                                 | Следы    | 89     |
|            |               |                   |       |       | –                                | –                    | Силикагель                        | 18       | 90     |
|            |               |                   |       |       | –                                | –                    | Силикагель                        | Следы    | 90     |
|            |               |                   |       |       | –                                | –                    | Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> ** | 12       | 90     |
|            |               |                   |       |       | –                                | –                    | Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> *  | 36       | 90     |

\* pH 7.

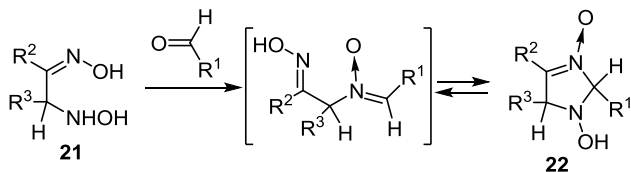
\*\* pH 3.75.

Данная реакция может быть проведена и в отсутствие растворителя, при использовании силикагеля либо оксида алюминия в качестве носителей и катализаторов.<sup>90</sup> Табл. 1 позволяет сравнить различные методы проведения реакции. Как видно, на выходы продуктов влияют кислотные свойства твердого носителя. Так, для ароматических аминов (один из трех необходимых компонентов) реакция лучше всего протекает при использовании силикагеля. Более основные алифатические амины на силикагеле не реагируют, но использование нейтрального или слабокислого оксида алюминия дает удовлетворительные результаты.<sup>90</sup> Возможность проведения реакции без растворителя позволяет рассматривать этот подход как перспективный метод, относящийся к зеленой химии.

### 1.1.3. Конденсация $\alpha$ -(гидроксиамино)оксимов с монокарбонильными соединениями.

Конденсация *анти*-изомеров  $\alpha$ -(гидроксиамино)оксимов **21** с монокарбонильными соединениями приводит к образованию 1-гидрокси-3-имидазолин-3-оксидов **22** (схема 10).<sup>42,91–94</sup>

Схема 10



Данные соединения превращаются в соответствующие 1-гидроксиимидазолы **23** при обработке их спиртовых растворов хлористым водородом<sup>42,91</sup> или ледяной уксусной кислотой,<sup>94</sup> а также при нагревании в водной щелочи<sup>92</sup> или в условиях вакуумного пиролиза (схема 11).<sup>42,91,92</sup> Аналогичная обработка ацильных производных **24**, полученных взаимодействием соединения **22** с уксусным ангидридом в хлороформе, приводит к изомерным *N*-оксидам **25**.<sup>91,93</sup>

В недавних работах<sup>94,95</sup> было показано, что можно получить 1-гидроксиимидазолы **23a** конденсацией  $\alpha$ -(гидроксиамино)оксимов **21** с карбонильными соединениями в уксусной кислоте<sup>95</sup> или в метаноле в присутствии уксусной кислоты<sup>94</sup> без выделения образующихся нитронов **22**. Также было предложено два варианта дегидратации нитронов **22** (схема 12).<sup>95</sup>

Путь *a* представляется наиболее вероятным, когда арильный заместитель R<sup>1</sup> содержит достаточно сильную электроноакцепторную группу. Ее наличие приводит к увеличению кислотности атома водорода у

Схема 11

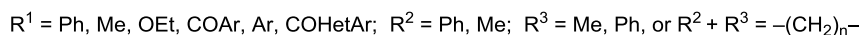
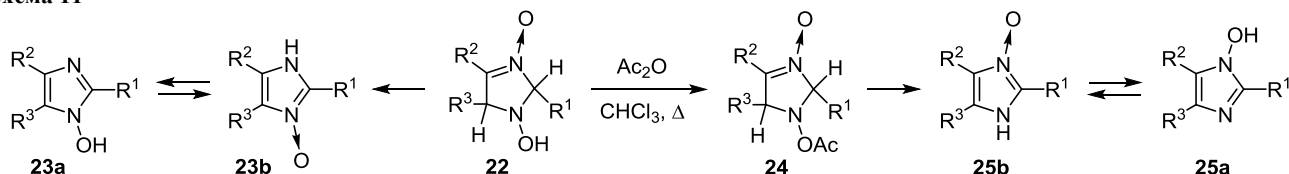
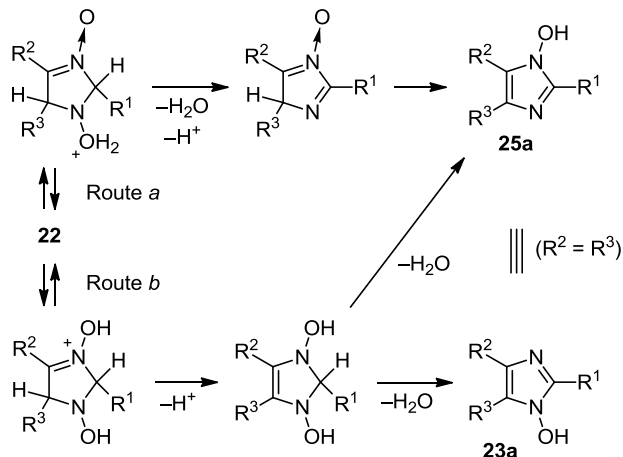


Схема 12



атома С-2 имидазолинового цикла и, соответственно, к легкой дегидратации протонированного по 1-гидрокси-группе имидазолин-3-оксида с образованием 4*H*-имидазол-1-оксида, который быстро изомеризуется в 1-гидроксиимидазол **25a**. Не исключается и путь *b*, когда первоначально происходит протонирование *N*-оксидного атома кислорода имидазолина **22** с последующей изомеризацией в 1,3-дигидрокси-4-имидазолин, дегидратация которого может происходить с участием одной из двух гидроксигрупп с образованием изомерных имидазолов, если R<sup>2</sup>  $\neq$  R<sup>3</sup>.<sup>95</sup>

Реакция  $\alpha$ -(гидроксиамино)оксимов **21** с глиоксалем в воде или в метаноле протекает с образованием  $\alpha, \alpha'$ -динитронов **26**. Кипячение последних в уксусной кислоте либо в спиртовом растворе щелочи приводит к 1,1'-дигидрокси-2,2'-бисимидазолам **27** (схема 13).<sup>96</sup>

Схема 13

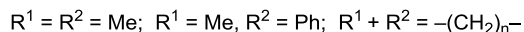
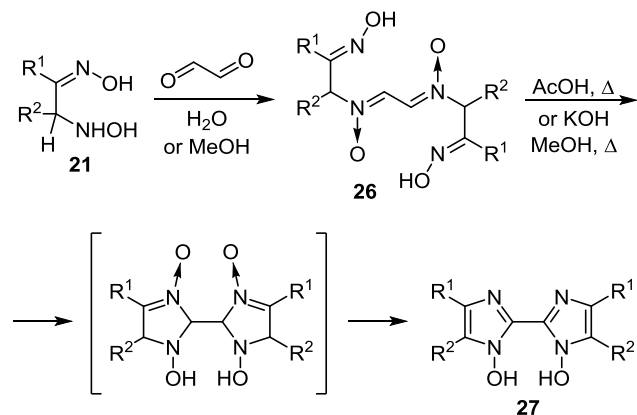
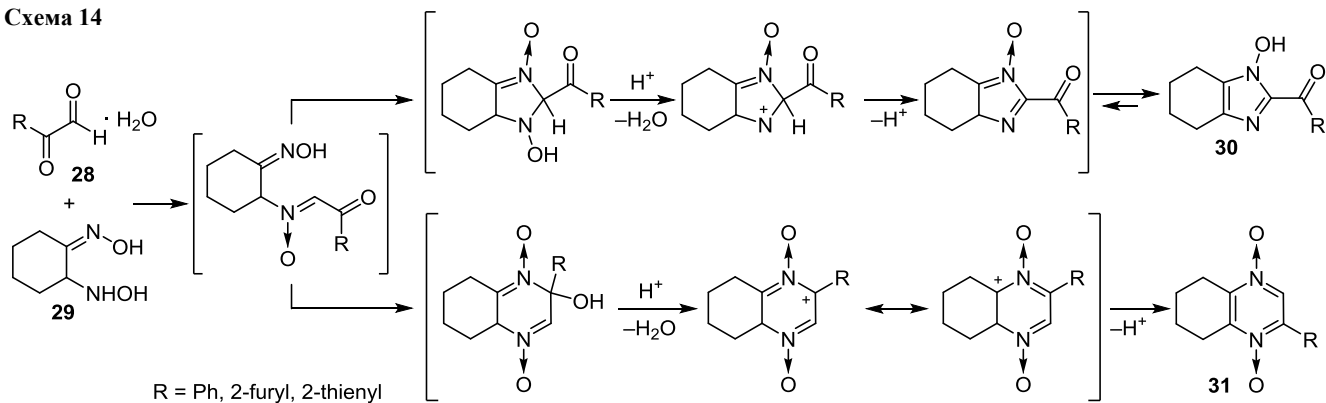


Схема 14

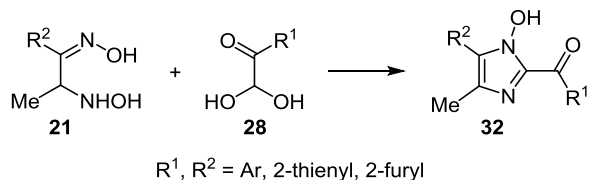


В отличие от альдегидов и кетонов, фенил- и гетарилглиоксали **28** реагируют с  $\alpha$ -(гидроксиамино)оксимом **29** по двум направлениям с образованием смеси производных 1-гидроксиимидазола **30** и пиразин-1,4-диоксида **31**.<sup>97</sup> Авторы приводят и предполагаемый механизм образования продуктов реакции (схема 14).

Образование побочных производных пиразина отмечают и авторы работы.<sup>94</sup>

Взаимодействие ациклических  $\alpha$ -(гидроксиамино)-оксимов **21** с гидратами арил(гетарил)глиоксали **28** приводит исключительно к 1-гидроксиимидазолам **32** (схема 15).<sup>98</sup>

Схема 15



#### 1.1.4. Конденсация аминоксимов

В 2004 г. появились работы, описывающие новый подход к синтезу *N*-оксидов имидазола<sup>13,99</sup> (схема 16). Реакция проводится в присутствии каталитических количеств *para*-толуолсульфокислоты в избытке орто-

Схема 16

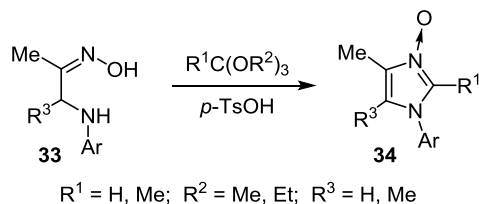
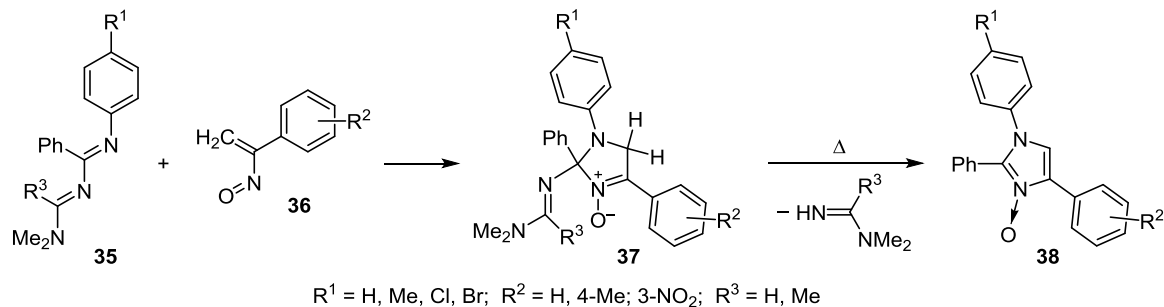


Схема 17



эфира, который выступает как реагент и реакционная среда.<sup>13,99</sup> Недостаток метода заключается в достаточно умеренных выходах. Попытка применить микроволновое излучение для увеличения выхода целевого продукта привела только к образованию 4–5% имидазол-3-оксида **34** (Ar = 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>1</sup> = H, R<sup>3</sup> = Me) и 90% *N*-(4-метоксифенил)формамида.<sup>99</sup> Выход целевого продукта может быть увеличен при проведении реакции в ледяной уксусной кислоте при комнатной температуре, повышение которой вызывает образование побочных продуктов.<sup>99</sup>

#### 1.1.5. Конденсация 1,3-дизабутадиенов с $\alpha$ -нитрозостиролами

(3+2)-Циклоприсоединение  $\alpha$ -нитрозостирола к 1,3-дизабутадиенам также приводит к формированию системы имидазол-3-оксидов.<sup>100,101</sup> Так, взаимодействием 1-арил-4-(диметиламино)-1,3-дизабутадиенов **35** с  $\alpha$ -нитрозостиролами **36** (получаемыми обработкой  $\alpha$ -галогеноксимов содой) синтезированы нитроны **37** с хорошими (76–90%) выходами. Длительное (6–7 ч) нагревание соединений **37** при 140–150 °C в сухом бензоле в запаянной ампуле дает 3-оксиды 1,4-диарил-2-фенилимидазола **38** (схема 17).<sup>100</sup>

Несколько иначе протекает взаимодействие 1-арил-4-(*N*-ариламино)-2-(метилсульфанил)-4-фенил-1,3-дизабутадиенов **39** с  $\alpha$ -нитрозостиролами **36** (схема 18). По мнению авторов работы,<sup>101</sup> реакция начинается с нуклеофильной атаки атома азота ариламиногруппы соединения **39** по  $\beta$ -углеродному атому  $\alpha$ -нитрозостирола **36** и приводит к образованию смеси 3-оксида **40** (40–50%) и имидазола **41** (30–40%). Предложенные<sup>101</sup> пути образования соединений **40** и **41** представлены на схеме 19.

Схема 18

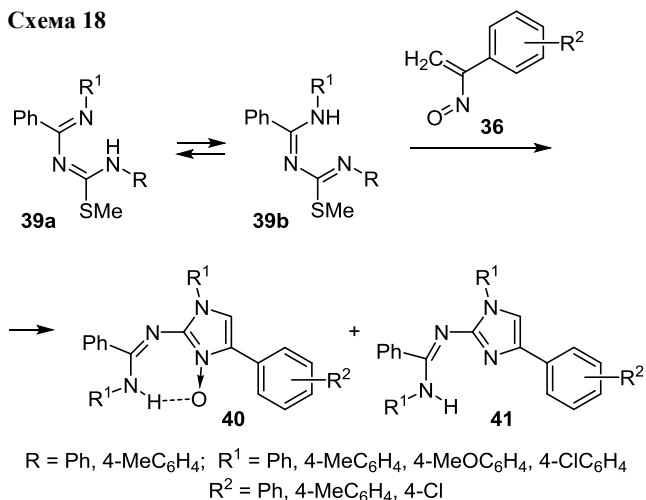
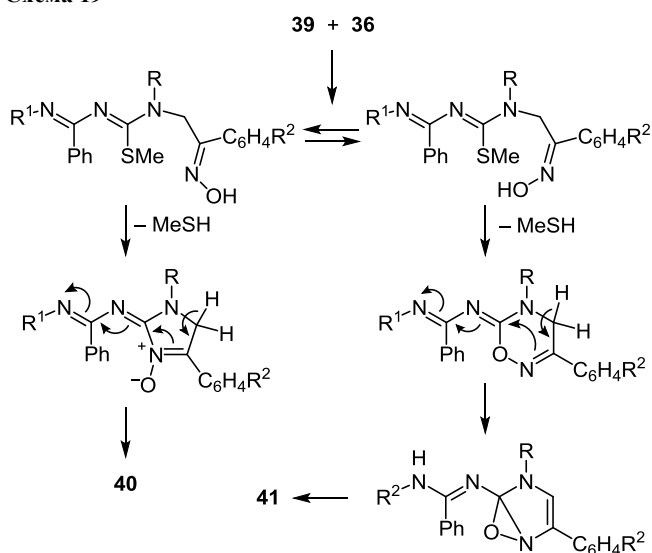


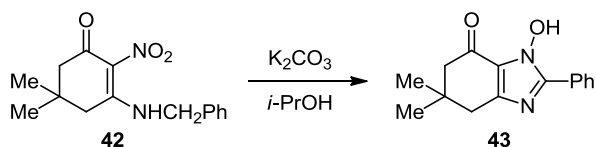
Схема 19



### 1.1.6. Внутримолекулярные циклизации с участием нитрогруппы

Производные 1-гидроксиимидазолов могут быть получены циклизацией β-нитроенаминов. Так, при нагревании енамина **42** в изопропиловом спирте в присутствии поташа был получен 1-гидроксиимидазол **43** с выходом 92% (схема 20).<sup>102</sup>

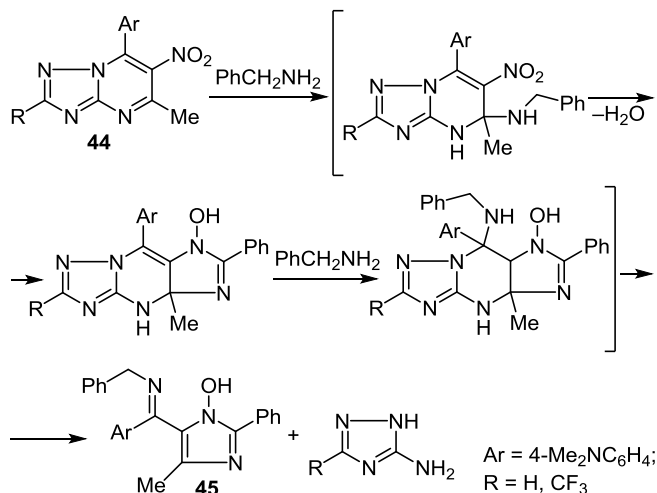
Схема 20



Установлено,<sup>103</sup> что взаимодействие нитротриазолопиримидинов **44** с избытком бензиламина приводит к образованию *N*-гидроксиимидазола **45** с выходом 31% (схема 21). Авторы<sup>103</sup> отмечают, что присутствие заместителя в *орто*-положении к нитрогруппе (в данном случае метильной группы) не препятствует протеканию реакции. Напротив, природа заместителя R в азольном цикле значительно влияет на протекание реакции.

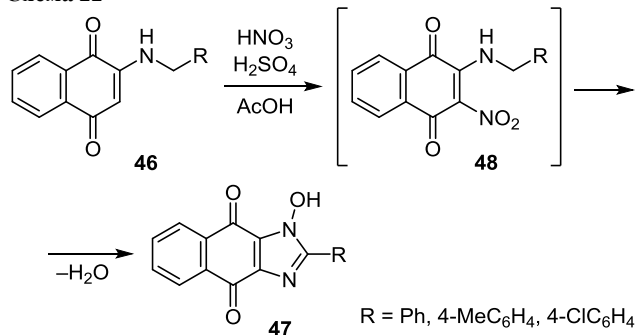
Наличие трифторметильной группы (R = CF<sub>3</sub>) позволяет проводить реакцию в этаноле. В случае R = H реакция протекает лишь при нагревании реагентов в ДМФА или ДМСО. По-видимому, механизм превращения включает следующие стадии: нуклеофильное присоединение бензиламина по положению 5 нитротриазолопиримидина **44**, восстановительную конденсацию с участием нитрогруппы, присоединение второй молекулы бензиламина по положению 7 и последующее раскрытие примидинового цикла, приводящее к образованию 1-гидроксиимидазола **45** и аминотриазола.<sup>103</sup>

Схема 21



Также было обнаружено,<sup>104</sup> что обработка 2-бензиламино-1,4-нафтохинонов **46** нитрующей смесью в уксусной кислоте приводит к их превращению в соответствующие производные 1-гидроксиимидазола **47** с выходами 64–73% (схема 22). Авторы предполагают, что данное превращение включает нитрование исходных соединений **46** и последующую быструю циклизацию образующихся нитрохинонов **48** в 1-гидроксиимидазолы **47**.<sup>104</sup>

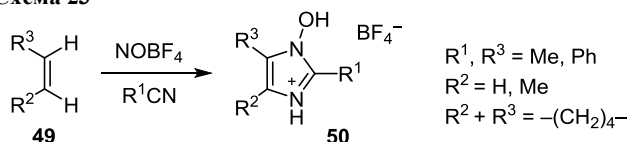
Схема 22



### 1.1.7. Нитрозирование олефинов

В обзоре<sup>1</sup> рассматривается метод получения солей 1-гидроксиимидазолов **50** нитрозированием олефинов **49** тетрафторборатом нитрозония в MeCN или PhCN (схема 23), но новых публикаций по этому методу за прошедшие более чем 40 лет не появилось.<sup>105,106</sup>

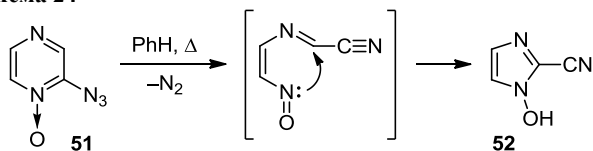
Схема 23



## 1.2. Реакции рециклизации

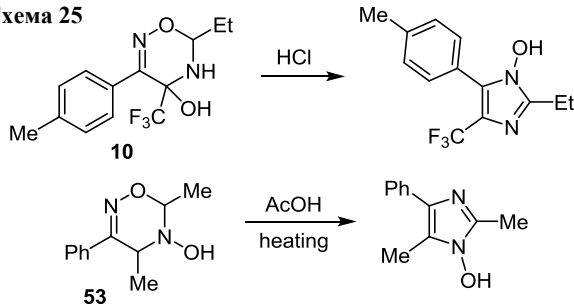
Кипячение в бензоле 2-азидопиразин-1-оксида (**51**) сопровождается элиминированием молекулы азота и приводит к перегруппировке промежуточного нитрена в 1-гидрокси-2-цианоимидазол (**52**) с выходом 83% (схема 24).<sup>107</sup>

Схема 24



Как уже упоминалось (раздел 1.1.), 1-гидроксиимидазолы могут быть получены с количественными выходами рециклизацией оксадиазинов **10** и **53** при нагревании в кислой среде (схема 25).<sup>54,108</sup>

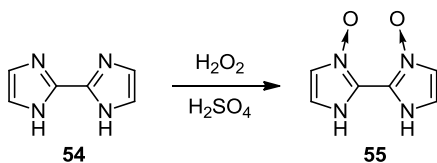
Схема 25



## 1.3. Окисление имидазолов

Считается, что окисление имидазолов приводит либо к их разложению, либо в результате очень медленной реакции образуется сложная смесь продуктов.<sup>67</sup> Сообщения о получении *N*-гидроксиимидазолов окислением 1*H*-имидазолов в литературе встречаются достаточно редко, и не все они заслуживают полного доверия. Так, например, в работе<sup>109</sup> было описано окисление 2,2'-бисимидазола (**54**) разбавленной перекисью водорода в кислой среде с образованием соединения **55** (схема 26). При этом авторы отмечали, что продукт **55** не вступал в реакции, характерные для *N*-оксидов. В дальнейшем<sup>110</sup> было доказано, что данная методика<sup>109</sup> не воспроизводится.

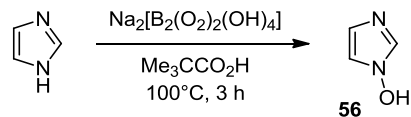
Схема 26



В 1995 г. были проведены новые исследования прямого окисления азолов в *N*-гидроксиазолы.<sup>111</sup>

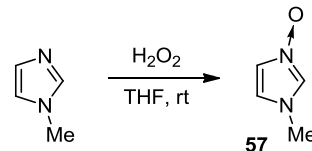
В частности, на примере имидазола было показано, что использование в качестве окислителя 60% перекиси водорода в муравьиной кислоте не приводит к изменению исходного вещества. При проведении реакции в 2,2-диметилпропановой кислоте с 2 экв. перексодобрата натрия при 100 °С в течение 3 ч был получен целевой 1-гидроксиимидазол (**56**) с выходом 12% и выделено 88% имидазола (схема 27). Лучших выходов удалось достичь при применении в качестве окислителя 1.2 экв. 3-хлорнадбензойной кислоты. После суточной выдержки реагентов при комнатной температуре в этилацетате было выделено 32% *N*-гидроксиимидазола, 66% имидазола и 2% 1-гидроксиимидазол-3-оксида. Авторы связывают низкие выходы продуктов окисления с деоксигенированием *N*-гидроксиазолов под действием окислителя, механизм которого предложен на примере *N*-гидроксипиразола.<sup>111</sup> Поскольку исходные реагенты могут быть выделены из реакционной смеси, авторы считают данную методику вполне эффективной для получения соответствующих гидроксиазолов.<sup>111</sup>

Схема 27



Сравнительно недавно опубликована статья,<sup>112</sup> в которой описано получение с выходом 95% 1-метил-имидазол-3-оксида (**57**) при комнатной температуре окислением 1-метylimидазола перекисью водорода в ТГФ (схема 28).

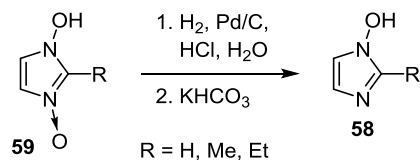
Схема 28



## 1.4. Восстановление 1-гидроксиимидазол-3-оксидов

1-Гидроксиимидазолы **58** могут быть синтезированы с выходами 86–89% каталитическим восстановлением 1-гидроксиимидазол-3-оксидов **59** (схема 29).<sup>113</sup>

Схема 29



Деоксигенирование 1-гидроксиимидазол-3-оксидов действием  $\text{PCl}_3$  требует предварительной защиты гидроксигруппы<sup>114</sup> (схема 30).

Схема 30

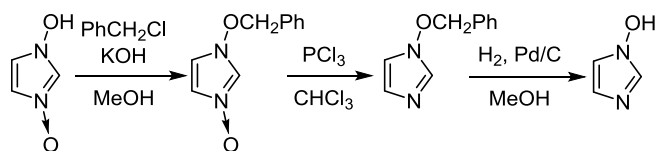




Схема 31

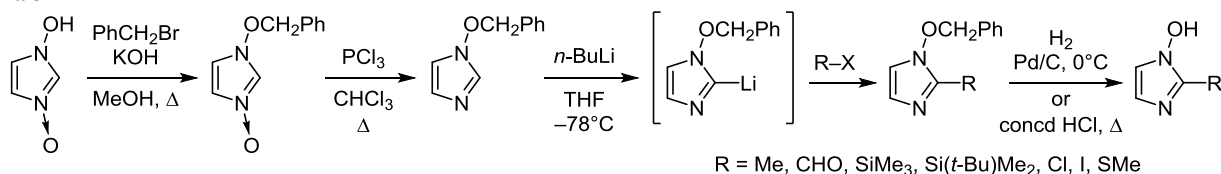
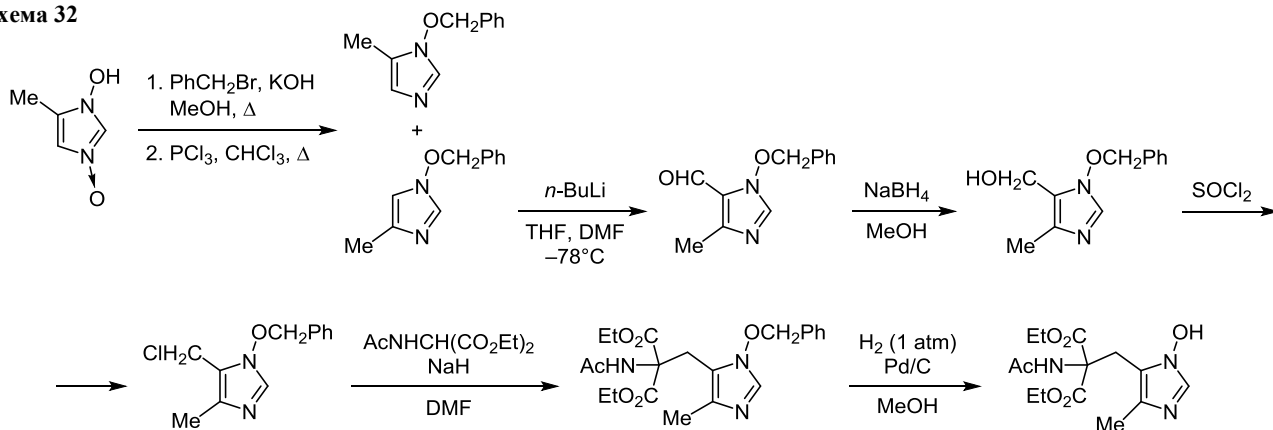


Схема 32

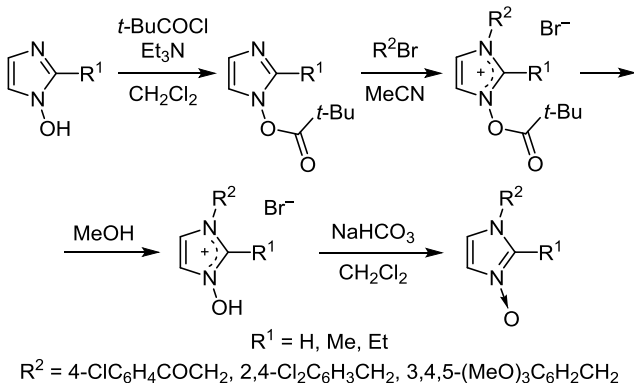


При необходимости перед снятием защиты с гидроксигруппы в положение 2 имидазольного цикла может быть введен заместитель с помощью металлирования и последующей обработки электрофильным реагентом (схемы 31, 32).<sup>12,115</sup>

### 1.5. *N*-Алкилирование *N*-гидроксиимидазолов

Алкилирование 1-гидроксиимидазолов в присутствии оснований приводит к алкоксипроизводным.<sup>28</sup> Защитив гидроксил группой, которая в дальнейшем может быть легко удалена, можно получить 1-замещенные имидазол-3-оксиды из 1-гидроксиимидазолов (схема 33).<sup>116</sup>

Схема 33



## 2. ПОЛУЧЕНИЕ 1-ГИДРОКСИБЕНЗИМИДАЗОЛОВ И БЕНЗИМИДАЗОЛ-3-ОКСИДОВ

Многообразие методов синтеза 1-гидроксиимидазолов и 1-замещенных имидазол-3-оксидов объясняется в первую очередь отсутствием универсального метода их синтеза. В случае бензоаннелированных аналогов

подобным методом (с вариациями) является циклизация производных *орто*-нитроанилинов. В литературе представлены и другие подходы к получению *N*-оксидов бензимидазолов, но они не получили широкого распространения.

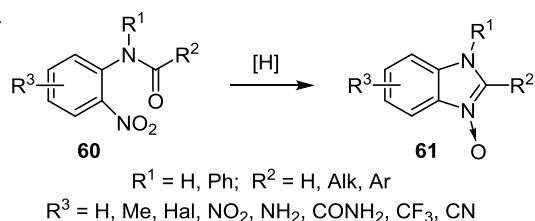
### 2.1. Циклизация производных *орто*-нитроанилина

Данные методы получения *N*-оксидов бензимидазола достаточно подробно описаны в обзорах, посвященных химии бензимидазолов<sup>1–8</sup> и химии производных нитробензола.<sup>117</sup>

#### 2.1.1. Восстановительная циклизация *N*-ацил-*орто*-нитроанилинов

Впервые *N*-оксиды бензимидазола были получены в 1910 г.<sup>118</sup> как побочные продукты при восстановлении *N*-ацил-*орто*-нитроанилинов сульфидом аммония (схема 34), но первоначально им было ошибочно приписано строение изомерных аннелированных оксазиридинов.

Схема 34

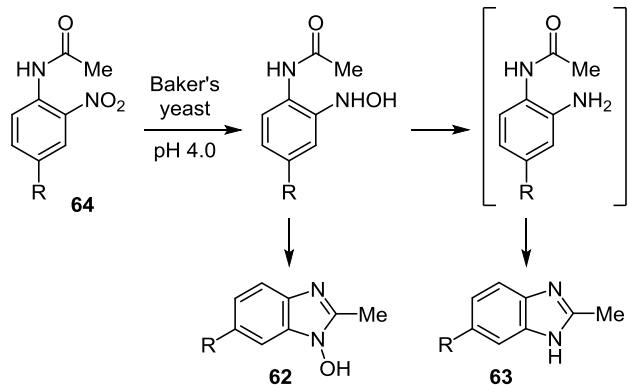


Несколько десятилетий ученые не проявляли особого интереса к этим соединениям. Исследования в области химии *N*-оксидов бензимидазолов возобновились во второй половине XX в.

Восстановительная циклизация (схема 34) проводится действием сульфида аммония в спирте,<sup>119</sup> водородом в присутствии платины в спирте<sup>120</sup> или в присутствии палладия в пиридине.<sup>121</sup> В последнем случае циклизация была осуществлена только в случае

*N*-ацил-*N*-фенилнитроанилинов. Получить в этих условиях *N*-оксид бензимидазола из *N*-(2-нитрофенил)бензамида **60** ( $R^1 = R^3 = \text{H}$ ,  $R^2 = \text{Ph}$ ) не удалось.<sup>122</sup> Интересно отметить, что гидрирование на платиновом катализаторе соединения **60** ( $R^1 = \text{Ph}$ ,  $R^3 = \text{H}$ ) как с  $R^2 = \text{Me}$ , так и с  $R^2 = \text{CH}_2\text{Cl}$  приводит к одному и тому же продукту – 2-метил-1-фенилбензимидазол-3-оксиду **61** ( $R^1 = \text{Ph}$ ,  $R^2 = \text{Me}$ ,  $R^3 = \text{H}$ ).<sup>120</sup> В реакции восстановления *N*-ацетил-2-нитро-4-*R*-анилинов **64** использование в качестве восстановителя пекарских дрожжей<sup>122</sup> дает смесь *N*-гидроксиимидазола **62** и имидазола **63** (схема 35, табл. 2).

Схема 35

Таблица 2. Выходы 1-гидроксибензимидазолов **62** и бензимидазолов **63**<sup>122</sup>

| R               | Выходы продуктов реакции, % |           | Непрореагировавшее соединение <b>64</b> , % |
|-----------------|-----------------------------|-----------|---|
|                 | <b>62</b>                   | <b>63</b> |   |
| OH              | –                           | –         | 100   |
| OMe             | –                           | –         | 100   |
| H               | –                           | 9         | 84  |
| Cl              | 16                          | 63        | 11  |
| Br              | 12                          | 67        | 13  |
| NO <sub>2</sub> | 32                          | 64        | –   |
| CF <sub>3</sub> | 53                          | 28        | 10  |
| CN              | 58                          | 32        | –   |

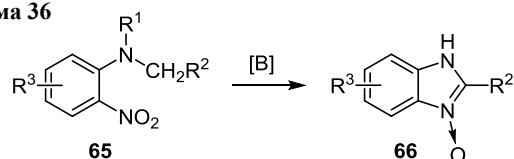
Общий выход реакции и соотношение продуктов зависит от природы заместителя *R* в исходном *орто*-нитроанилине (табл. 2). *орто*-Нитроанилины с электроакцепторными группами легко вступают в реакцию, в то время как при наличии в исходной молекуле электронодонорного заместителя реакция практически не идет.<sup>122</sup>

Восстановительная циклизация *N*-ацил-*орто*-нитроанилинов в бензимидазол-3-оксиды также была осуществлена на твердом носителе SynPhase™ Lanterns действием хлорида олова(II).<sup>123</sup>

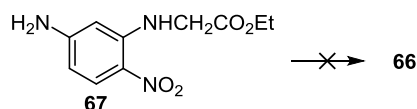
### 2.1.2. Циклизация производных *орто*-нитроанилина в присутствии оснований

Незамещенные по атому N-1 бензимидазол-3-оксиды также образуются при циклизации производных *орто*-нитроанилина **65**, содержащих активную метиленовую (метиновую) группу при аминном атоме азота, в присутствии оснований<sup>15–19,124–137</sup> (схема 36).

Схема 36



$R^1 = \text{H}, \text{SO}_2\text{Me}, \text{SO}_2\text{Ar}, \text{COAlk}, \text{COAr}$   
 $R^2 = \text{Alk}, \text{Ar}, \text{COAr}, \text{CO}_2\text{H}, \text{CO}_2\text{Alk}, \text{CN}$   
 $R^3 = \text{H}, \text{Alk}, \text{Ar}, \text{HetAr}, \text{NO}_2, \text{CN}, \text{CF}_3, \text{Hal}, \text{OMe}, \text{COMe}, \text{CO}_2\text{H}$   
 $\text{CONH}_2, \text{CONHAlk}, \text{CONAlk}_2, \text{C}(\text{NOH})\text{Me}, \text{C}(\text{NH})\text{NHAIk}$   
 $\text{C}(\text{NH})\text{NHAr}, \text{NH}_2, \text{NHAc}, \text{NAlk}_2, \text{NHSO}_2\text{Me}, \text{NHCO}_2\text{Et}, \text{SO}_2\text{Me}$



Как основания используют алколяты натрия (EtONa, MeONa) в соответствующих спиртах,<sup>17,18,125,126,128,137</sup> поташ в этаноле,<sup>129–131,133</sup> водную щелочь (в некоторых случаях – в сочетании с органическим растворителем, например диоксаном или спиртом),<sup>17,124,132,134</sup> гидрид натрия,<sup>16–18,135</sup> пиперидин в этаноле.<sup>129</sup>

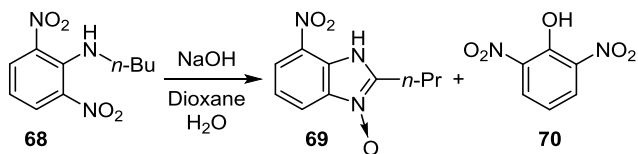
Данный метод открывает широкие возможности для получения замещенных 1-гидроксибензимидазолов, в том числе с несимметричным расположением заместителей в бензольном цикле. При этом заместитель  $R^2$  в исходном нитроанилине, по мнению авторов работы,<sup>128</sup> должен обладать электроакцепторными свойствами. Для получения незамещенных по атому C-2 бензимидазол-3-оксидов используются производные **65** с такими заместителями  $R^2$ , которые впоследствии легко удаляются (например, цианогруппа<sup>129,131</sup> или сложноэфирный фрагмент<sup>129–131,133</sup>). В работах<sup>132,134</sup> описана конденсация *N*-(*n*-бутил)-2,6-динитроанилина ( $R^2 = \text{Alk}$ ), приводящая к 7-нитро-2-пропилбензимидазол-3-оксиду, протеканию которой способствует наличие в ароматическом цикле двух нитрогрупп.

Интересно, что введение в данную реакцию нитроанилина **67** со свободной аминогруппой в *пара*-положении к нитрогруппе не приводит к образованию бензимидазола (схема 36): соединение **67** только гидролизуется до соответствующей карбоновой кислоты. По мнению авторов работы,<sup>130</sup> в этом случае мезомерный эффект аминогруппы настолько уменьшает электрофильность нитрогруппы, что она становится нечувствительной к атаке нуклеофила. Это затруднение легко преодолевается уменьшением электронодонорности аминогруппы при ее ацилировании.<sup>130,131</sup>

Существенную роль в этой реакции играет заместитель  $R^1$  при атоме азота (схема 36). Как в случае соединения **65** ( $R^1 = \text{H}$ ),<sup>16–18,124,126–137</sup> так и при наличии легко уходящей группы (например, тозильной, сложноэфирной и т. п.)<sup>125,126,128</sup> в результате реакции образуется незамещенный по положению 1 бензимидазол-3-оксид **66**, при этом в случае тозилрованного соединения реакция протекает быстрее.<sup>128</sup> С другой стороны, конденсация соединения **65** ( $R^1 = \text{Me}$ ) в присутствии оснований приводит не к *N*-оксидам бензимидазола, а к производным гидроксиминоксалиндина или азобензола.<sup>133</sup>

Реакция *N*-(*n*-бутил)-2,6-динитроанилина (**68**) с гидроксидом натрия в смеси диоксан–вода дает смесь 7-нитро-2-(*n*-пропил)бензимидазол-3-оксида (**69**) и 2,6-динитрофенола (**70**) (схема 37), соотношение которых зависит от концентрации щелочи.<sup>132,134</sup> Количественное образование *N*-оксида **69** наблюдается при кипячении анилина **68** в смеси диоксан–вода с 0.2 М раствором NaOH.<sup>132</sup>

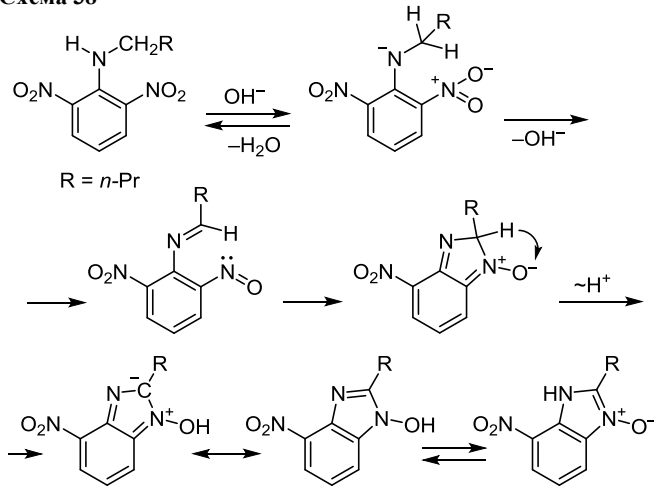
Схема 37



Сообщение<sup>138</sup> о возможности подобной конденсации в уксусном ангидриде было опровергнуто в работе.<sup>125</sup>

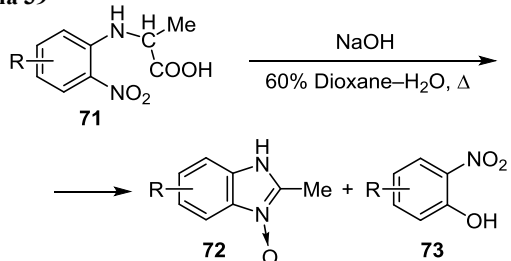
Механизм циклизации был предложен еще в 1979 г.<sup>128</sup> Позднее было проведено кинетическое исследование конденсации *N*-(*n*-бутил)-2,6-динитроанилина (**68**),<sup>134</sup> позволившее уточнить этот механизм (схема 38). Он включает: депротонирование атома азота аминогруппы, перенос протона и отщепление гидроксид-иона, циклизацию с участием нитрогруппы и азометинового фрагмента и, наконец, таутомеризацию.<sup>134</sup>

Схема 38



Аналогичным образом протекает конденсация *N*-(2,4-динитрофенил)- и *N*-(2,6-динитрофенил)аминокислот (глицина,  $\alpha$ -аланина).<sup>136</sup> В конденсацию такого рода могут вступать и производные *орто*-нитроанилина **71** с активной метиновой группой (схема 39).

Схема 39

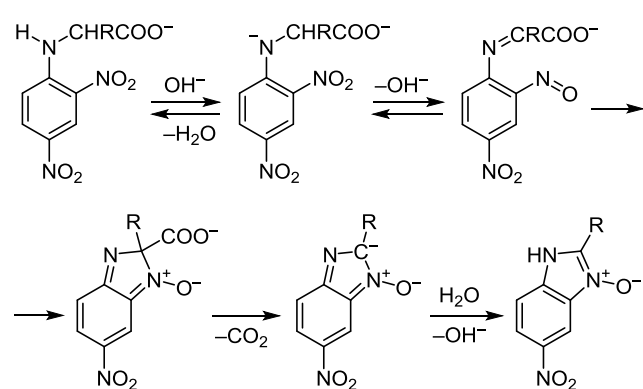


**71** R = 6-NO<sub>2</sub>, 4-NO<sub>2</sub>; **72** R = 7-NO<sub>2</sub>, 5-NO<sub>2</sub>; **73** R = 6-NO<sub>2</sub>, 4-NO<sub>2</sub>

При этом в результате реакции выделяют 70–90% целевых продуктов **72** и 5–10% побочных производных фенола **73**.<sup>136</sup>

Механизм данной реакции во многом аналогичен предыдущему: также происходит ионизация субстрата с отщеплением молекулы воды и образованием отрицательного заряда на атоме азота вторичной аминогруппы. При последующем отрыве гидроксильной группы происходит восстановление нитрогруппы до нитрозогруппы. После внутримолекулярной циклизации отщепляется молекула диоксида углерода (схема 40).<sup>136</sup>

Схема 40

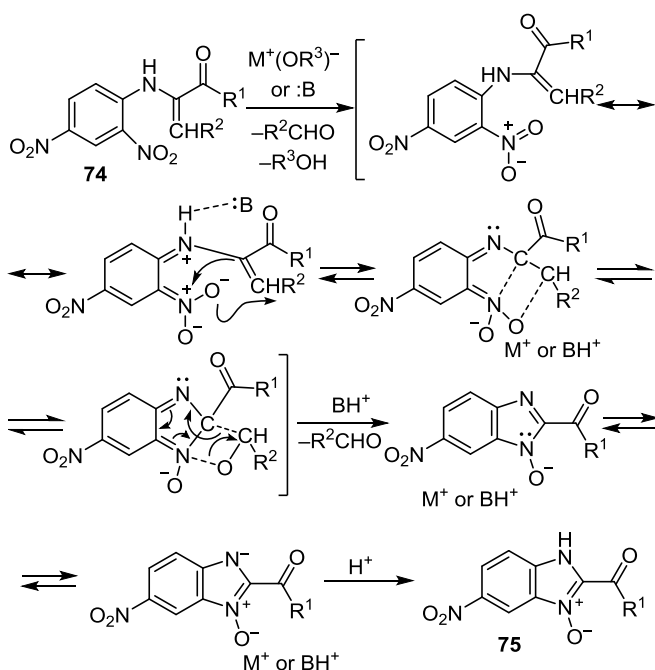


### 2.1.3. Циклизация производных

#### $\alpha$ -(2,4-динитрофениламино)- $\alpha$ -карбоксииленов

Циклизация производных  $\alpha$ -(2,4-динитрофениламино)- $\alpha,\beta$ -ненасыщенных кислот **74** под действием алколяттов щелочных металлов<sup>139</sup> легко протекает при комнатной температуре (схема 41). Повышение темпе-

Схема 41



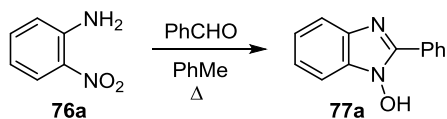
R<sup>1</sup> = H, Me, Ph; R<sup>2</sup> = OMe, NHPPr; Base: NaHCO<sub>3</sub>, NaCO<sub>3</sub>, NaOAc, NaOMe, *n*-PrNH<sub>2</sub>, Et<sub>2</sub>NH, Et<sub>3</sub>N

ратуры приводит к уменьшению времени реакции.<sup>139</sup> По-видимому, под действием основания отщепляется иминный протон, а атака атома кислорода нитрогруппы по винильной группе приводит к образованию четырехцентрового переходного состояния. Последующее элиминирование молекулы альдегида ведет к образованию бензимидазол-*N*-оксида **75**.<sup>139</sup>

#### 2.1.4. Циклизация бензилиден(2-нитрофенил)аминов

Было замечено,<sup>140</sup> что при конденсации *орто*-нитроанилина (**76a**) с бензальдегидом, наряду с *N*-бензилиден-2-нитроанилином, образуется небольшое количество 1-гидрокси-2-фенилбензимидазола (**77a**). При использовании двукратного избытка бензальдегида и кипячении в течение 3 сут в толуоле продукт гетероциклизации **77a** становится основным (выход 86%) (схема 42).

Схема 42



Циклизация *N*-бензилиден-2-нитроанилинов **78** легче протекает в присутствии цианида калия,<sup>141,142</sup> соответствующие 1-гидроксибензимидазолы **77** образуются с выходами до 72–79% (схема 43).

Схема 43

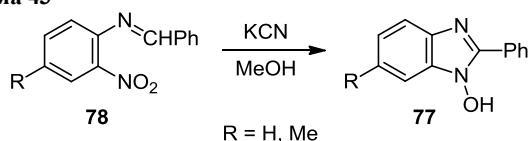


Схема 44

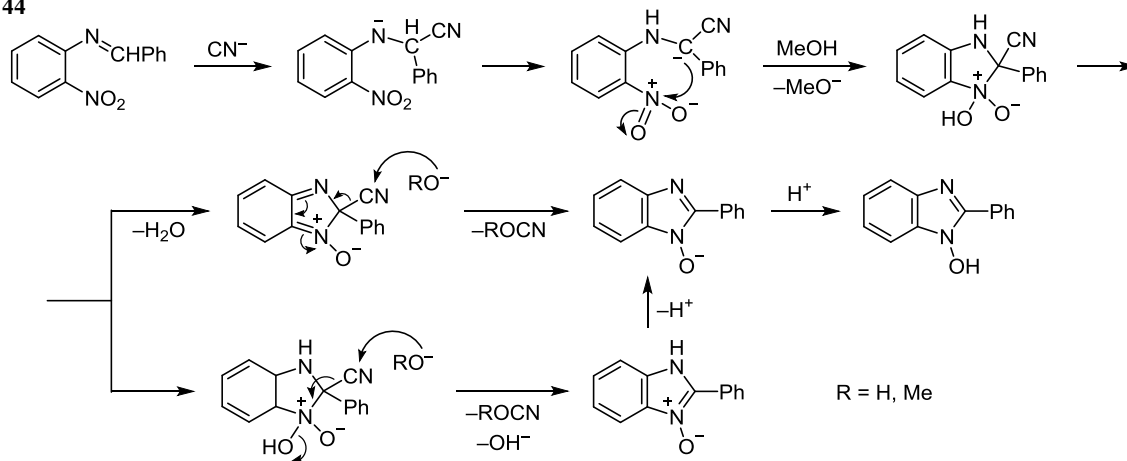
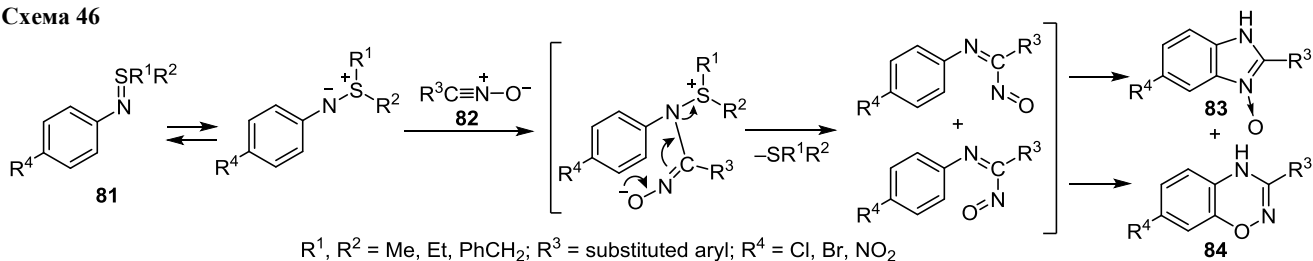


Схема 46

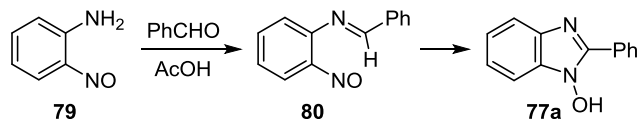


Считается, что циклизация протекает по механизму, который включает нуклеофильное присоединение иона CN<sup>-</sup> к иминному атому углерода, последующую внутримолекулярную C-нуклеофильную атаку на нитрогруппу и предполагает дальнейшее отщепление метилцианата и/или цианат-иона, хотя в реакционной смеси цианаты обнаружены не были (схема 44).<sup>141</sup>

#### 2.2. Циклизация *орто*-нитроазометинов

Реакция *орто*-нитроанилина (**79**) с бензальдегидом в присутствии каталитических количеств уксусной кислоты, протекающая через стадию образования нитрозоимина **80**, приводит к 1-гидрокси-2-фенилбензимидазолу (**77a**) с выходом 52% (схема 45).<sup>143</sup>

Схема 45



#### 2.3. Конденсация арилсульфимидов с *N*-оксидами бензонитрилов

При конденсации сульфимидов **81** с *N*-оксидами бензонитрилов **82** образуется смесь продуктов, в которой преобладают *N*-оксиды бензимидазола **83** и 1,2,4-бензоксадиазины **84** (схема 46).<sup>144,145</sup>

Реакцию проводят в апротонных растворителях (хлороформ, бензол, толуол, диоксан, ТГФ) при различных температурах. Время проведения реакции варьируется от нескольких часов до нескольких суток. Среди продуктов реакции преобладают соединения **84**

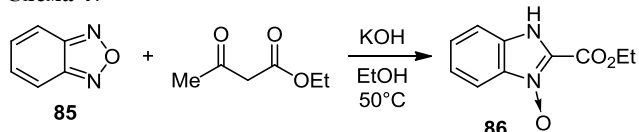
(до 80%, в среднем 40%), при этом выходы *N*-оксидов бензимидазола **83** не превышают 17% (в среднем 10%).<sup>144</sup> Препаративной ценности для синтеза бензимидазол-3-оксидов данный метод не имеет.

## 2.4. Реакции рециклизации

### 2.4.1. Рециклизация бензофураксанов

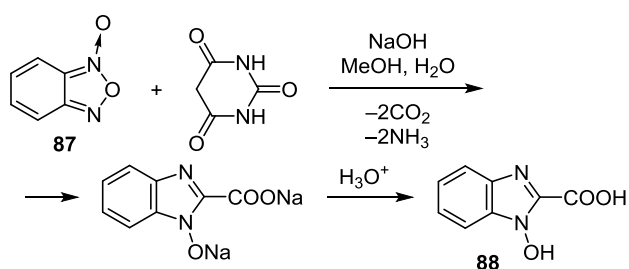
Взаимодействие бензофураксана (**85**) с *S*-нуклеофильными реагентами в спиртовом растворе щелочи приводит к образованию производных *N*-оксидов бензимидазолов **86** (схема 47).<sup>31,146</sup> Механизм данного превращения приведен в обзоре.<sup>1</sup>

Схема 47



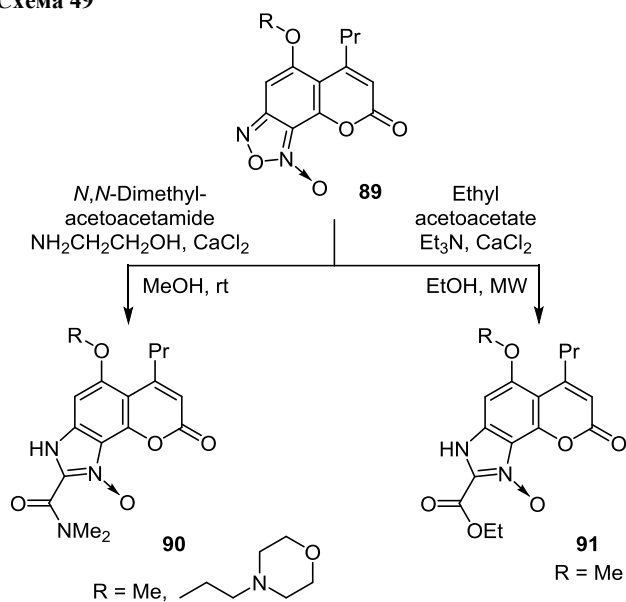
Введение в реакцию *N*-оксида бензофураксана (**87**) позволяет получить *N*-гидроксибензимидазол **88** с выходом 92% (схема 48).<sup>147</sup>

Схема 48



Взаимодействие *N*-оксида бензофураксана **89** с 1,3-дикарбонильными соединениями также приводит к конденсированным *N*-оксидам имидазола **90**, **91** с выходами 55–60% (схема 49).<sup>148</sup>

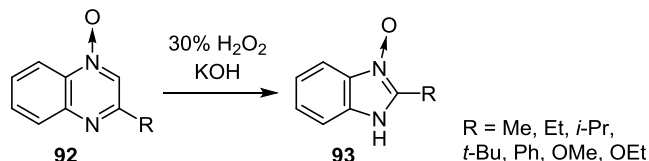
Схема 49



### 2.4.2. Рециклизация хиноксалин-*N*-оксидов

2-Замещенные бензимидазол-3-оксиды образуются при обработке хиноксалин-1-оксидов **92** перекисью водорода в щелочной среде (схема 50).<sup>149,150</sup>

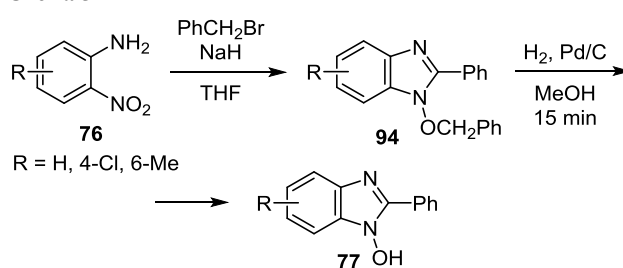
Схема 50



## 2.5. Модификация заместителей у атома азота

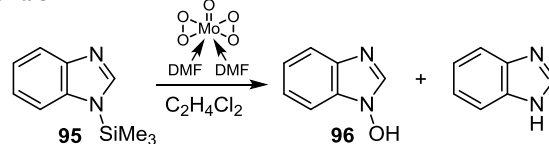
1-Гидроксибензимидазолы не получают окислением бензимидазольного цикла. Но в литературе есть примеры образования данных соединений при модификации заместителей у атома азота. Наиболее значимым из них является каталитическое гидрирование бензилоксипроизводных **94**, получаемых из *ortho*-нитроанилинов **76** (схема 51).<sup>151–155</sup> Увеличение времени восстановления приводит к бензимидазолу.<sup>151</sup>

Схема 51



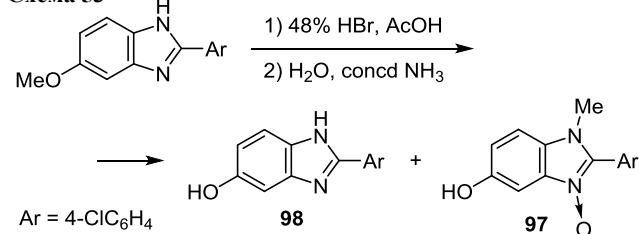
Также имеются данные об образовании 1-гидроксибензимидазолов в качестве побочных продуктов в нижеописанных превращениях.<sup>156,157</sup> Так, при обработке триметилсилильного производного **95** в дихлорэтане комплексом перексомолибдена с ДМФА образуется не только незамещенный бензимидазол, но и 1-гидроксибензимидазол (**96**) как минорный продукт (~10%) (схема 52).<sup>156</sup>

Схема 52



Образование бензимидазол-3-оксида **97** наблюдалось также при масштабировании синтеза 5-гидроксибензимидазола **98** (схема 53).<sup>157</sup>

Схема 53



### 3. ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И ОСОБЕННОСТИ СТРОЕНИЯ 1-ГИДРОКСИПРОИЗВОДНЫХ И 3-ОКСИДОВ ИМИДАЗОЛА И БЕНЗИМИДАЗОЛА

*N*-Оксиды и *N*-гидроксиимидазолы часто используются в качестве удобных интермедиатов в синтезе более сложных структур. В связи с этим изучение их физико-химических свойств и особенностей структуры становится все более актуальным.

*N*-Оксиды и *N*-гидроксиимидазолы – как правило, твердые вещества с достаточно высокими температурами плавления, труднорастворимые в неполярных растворителях, несколько лучше – в полярных растворителях.<sup>1</sup> Незамещенные по атому С-2 *N*-оксиды имидазолов термически нестабильны<sup>60,61</sup> и легко перегруппировываются в имидазол-2-оны. С водой 1-гидроксиимидазолы<sup>34,68,102,130</sup> и 3-оксиды имидазолов<sup>60,61,64</sup> образуют прочные ассоциаты, при этом в водородные связи вовлекается *N*-оксидный или *N*-гидроксильный фрагмент. Если в молекуле имеются заместители, которые также способны образовывать водородные связи, структуры *N*-оксидов или *N*-гидроксиимидазолов дополнительно стабилизируются за счет ВВС,<sup>31,34,63,97,101,103</sup> как, например, в производных **30**, **40**, **45**, **99–102** (рис. 2).

#### 3.1. Данные физико-химических методов анализа

##### 3.1.1. Масс-спектрометрия

В масс-спектрах *N*-гидроксиимидазолов и *N*-оксидов имидазолов обычно присутствует пик молекулярного иона  $M^+$ , а также характерные сигналы  $[M-O]^+$  и  $[M-OH]^+$ , причем последние, как правило, более интен-

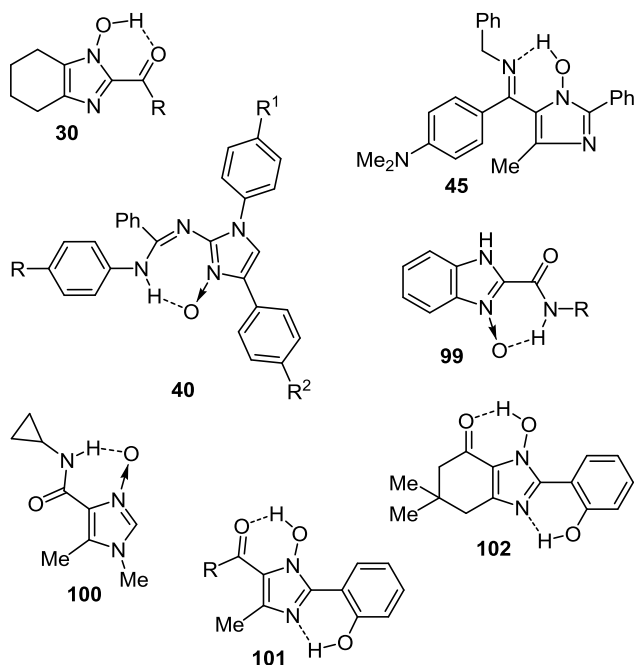


Рисунок 2. Структуры **30**, **40**, **45**, **99–102**, дополнительно стабилизированные ВВС.

сивны.<sup>9,13,28,31,100,101,125,130,144,158</sup> Следует отметить, что для масс-спектров *N*-оксидов имидазолов<sup>13,100</sup> и *N*-гидроксиимидазолов, не имеющих в своей структуре ВВС,<sup>24,31,125,130,144</sup> наиболее характерным является пик  $[M-O]^+$ . В случае соединений с ВВС пик  $[M-OH]^+$  является самым интенсивным,<sup>31</sup> при этом в масс-спектре также наблюдается ион  $[M-O]^+$ .<sup>31,144</sup> Для *N*-гидроксиимидазолов, способных к образованию межмолекулярных водородных связей (МВС), помимо пика  $[M]^+$ , возможно наличие пика  $[M+H]^+$  с интенсивностью большей, чем та, которую можно было бы объяснить природной распространенностью изотопов.<sup>144</sup> Дальнейшая деструкция молекул под действием электронного удара зависит от особенностей строения и в каждом случае должна рассматриваться отдельно.

##### 3.1.2. ИК спектроскопия

Для *N*-гидроксиимидазолов и *N*-оксидов имидазолов вопрос отнесения полос в ИК спектрах оказывается достаточно спорным. Это связано с тем, что данные соединения часто образуют прочные ассоциаты даже в разбавленных растворах. В твердом состоянии наличие подобных ассоциатов может маскировать различие между полосами, отвечающими колебаниям связей N–H и O–H,<sup>4</sup> чем, по-видимому, и вызваны противоречия в отнесении полос в различных публикациях.

В работах<sup>51,100</sup> говорится о характерной полосе *N*-оксидного фрагмента при  $1210\text{ см}^{-1}$ . По мнению авторов, для 1,2,4-трифенилимидазол-3-оксида<sup>100</sup> полоса колебаний связи N–O проявляется при  $1205\text{ см}^{-1}$ , а для 1-[1-карбокси-3-(метилсульфанил)пропил]-4,5-диметил-имидазол-3-оксида **103**<sup>51</sup> – при  $1215\text{ см}^{-1}$ . В работе<sup>11</sup> отмечается, что структуры типа **104** в ИК спектрах имеют полосу в области  $1300\text{–}1320\text{ см}^{-1}$ , но конкретного отнесения полос не приводится (рис. 3).

Предполагается, что для *N*-оксидов **105** (R = Me, OEt) и **106** (рис. 3) полоса колебаний связи N–O также находится в области  $1300\text{ см}^{-1}$ .<sup>34</sup>

Для производного динитробензимидазола **107** (рис. 4) в ИК спектре полосы при  $3450\text{ см}^{-1}$  были отнесены к колебаниям связи N–H, а при  $1249\text{ см}^{-1}$  – к колебаниям связи N–O *N*-оксидной функции<sup>132</sup> соответствующего

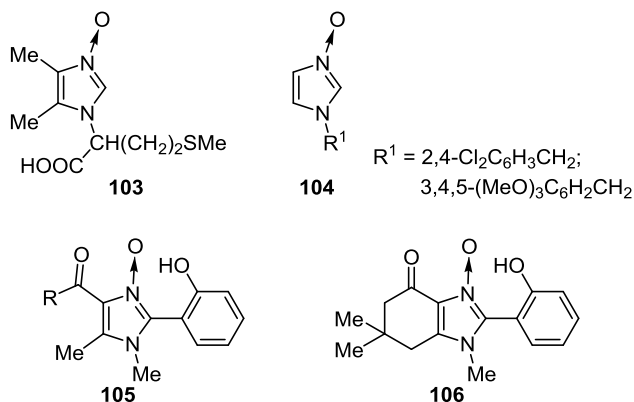


Рисунок 3. Структуры **103**, **104–106**.

таутомера. Его существование может быть объяснено повышенной кислотностью *N*-гидроксигруппы под влиянием нитрогрупп. В то же время авторы работ<sup>130,131</sup> утверждают, что в ИК спектрах *N*-гидроксибензимидазолов отсутствует четкая полоса, отвечающая колебаниям группы NH.

В работах<sup>81,82</sup> приведена полная расшифровка экспериментальных колебательных (ИК и Рамана) спектров соединений **108** (рис. 4). На основании данных квантово-химических расчетов авторы утверждают, что оба соединения существуют в *N*-оксидной таутомерной форме.<sup>81,82</sup> При этом для соединения **108** (R = Me) в экспериментальном ИК спектре колебаниям связи N–H соответствует полоса при 3567 см<sup>-1</sup>, а колебаниям связи N–O – полоса при 1184 см<sup>-1</sup>.

В статье<sup>32</sup> отнесение полос ИК спектров также подтверждается данными квантово-химических расчетов. Для производного бензимидазола **109** (рис. 4) даже при возможной ВВС между гидроксильной и карбонильной группами предполагается *N*-оксидная форма, стабилизированная, по-видимому, ВВС между оксидным атомом кислорода и атомом водорода амидной группы, для которой валентные колебания *N*-оксидного фрагмента наблюдаются при 1273 см<sup>-1</sup>, связи N–H гетероцикла – при 3166 см<sup>-1</sup> и связи N–H амидного заместителя – при 3393 см<sup>-1</sup>.<sup>32</sup>

Отсутствие амидного фрагмента в структуре соединения **110**, и, соответственно, возможности стабилизации *N*-оксидной формы за счет ВВС (рис. 4) вызывает появление в спектре широкой полосы при 2300–2600 см<sup>-1</sup>, соответствующей колебаниям МВС N···H–O в ассоциатах *N*-гидроксиформы соединения **110**.<sup>32</sup>

В целом по мнению авторов многих работ<sup>28,32,34,60,97,100,104,113,144,159,160</sup> характер ИК спектров обсуждаемых соединений позволяет говорить о существовании сильных водородных связей. Так, отмечается,<sup>97</sup> что в спектрах соединений **30** наблюдаются полосы поглощения групп C=O и OH, связанных ВВС, при 1650 см<sup>-1</sup> (интенсивная полоса) и 3100–3200 см<sup>-1</sup> соответственно. В других же источниках указывается, что в спектрах *N*-гидроксибензимидазолов **111**, **112** (рис. 4) МВС проявляются в виде характерных широких полос поглощения в области 2100–2800 см<sup>-1</sup>.<sup>28,144</sup>

В работе<sup>34</sup> приводится сравнительный анализ зарегистрированных в КВг ИК спектров 1-гидроксиимидазолов **101**, **102** с ИК спектрами аналогичным образом замещенных 1-метилимидазол-3-оксидов **105**, **106** и 1-метоксиимидазолов **113**, **114** (рис. 4). В итоге полосы в спектрах 1-гидроксиимидазолов **101**, **102** отнесены следующим образом: широкие полосы средней интенсивности в области 2500–2800 см<sup>-1</sup> (соединение **101**, R = Me), 2300–2500 см<sup>-1</sup> (соединение **101**, R = OEt) и 2550–2700 см<sup>-1</sup> (соединение **102**) – к колебаниям связей N···H–O 2-гидроксигруппы фенильного заместителя, связанной ВВС с иминным атомом азота гетероцикла; полосы при 3023 см<sup>-1</sup> (соединение **101**, R = Me), 2981 см<sup>-1</sup> (соединение **101**, R = OEt) и 3132 см<sup>-1</sup> (соединение **102**) – к валентным колебаниям группы N–OH, связанной ВВС с карбонильной группой;

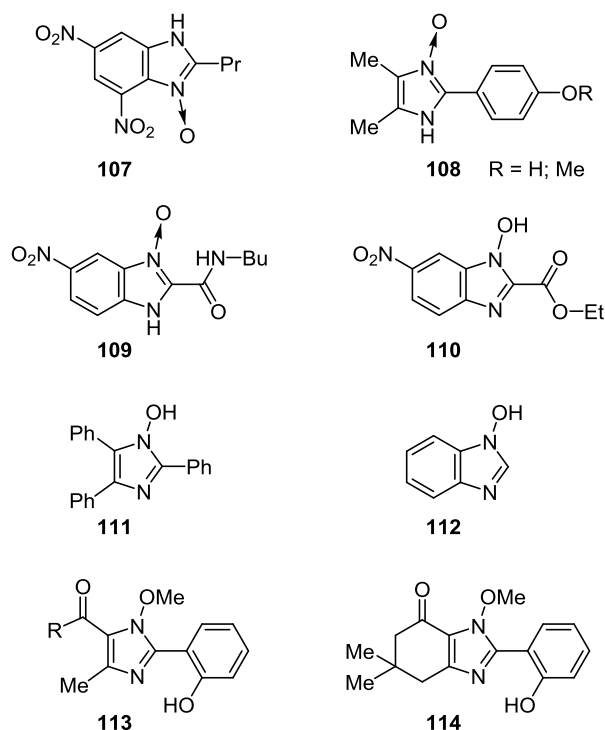


Рисунок 4. Структуры **107–114**.

полосы при 1662 см<sup>-1</sup> (соединение **101**, R = Me), 1709 см<sup>-1</sup> (соединение **101**, R = OEt) и 1666 см<sup>-1</sup> (соединение **102**) – к валентным колебаниям группы C=O.<sup>34</sup>

Смещение полосы колебаний группы N–OH соединения **102** в сторону больших энергий, по сравнению с аналогичными полосами в спектрах соединений **101**, связано, по-видимому, с более прочной ВВС соединения **102**, имеющего закрепленный карбонильный заместитель.<sup>34</sup> Сравнение относительных положений полос колебаний фрагмента C=O в спектрах одинаковым образом замещенных 1-гидроксиимидазолов, 1-метилимидазол-3-оксидов и 1-метоксиимидазолов позволяет заключить, что гетероцикл, содержащий *N*-оксидный фрагмент, по суммарному электронному эффекту является более акцепторным, чем *N*-гидрокси- или *N*-метоксизамещенный.<sup>34</sup>

Для соединения **47** (рис. 5, R<sup>2</sup> = Ph) полоса при 3425 см<sup>-1</sup> отнесена к колебаниям группы O–H имидазола и указано, что смещение полосы валентных колебаний группы C=O (1680 и 1662 см<sup>-1</sup>) в низкочастотную область свидетельствует о существовании ВВС с гидроксигруппой.<sup>104</sup>

Авторы работы<sup>54</sup> относят широкие полосы в области 2000–3500 см<sup>-1</sup> в спектрах соединений **115** (рис. 5) к колебаниям группы OH, не упоминая о водородных связях, однако с учетом строения таких гидроксиимидазолов можно говорить о межмолекулярных связях. В работах<sup>159,160</sup> обсуждаются ИК спектры гидрата соединения **116** (рис. 4), в которых наблюдаются широкие полосы с максимумами при 3367, 2300 и 1850 см<sup>-1</sup>. Авторы<sup>159</sup> указывают на образование короткой ВВС OH···N. Интересно, что при охлаждении до 5 К интенсивность полосы при 2300 см<sup>-1</sup> умень-

шается, а полосы при 3367 и 1850 см<sup>-1</sup> сужаются и расщепляются.<sup>160</sup>

На основании сравнения ИК спектров в КВг безводного соединения **101** (R = Me) и его кристаллогидрата сделан вывод о том, что наличие связанной воды переводит молекулу *N*-гидроксиимидазола в таутомерную форму *N*-оксида: в спектре кристаллогидрата наблюдается полоса при 3116 см<sup>-1</sup>, соответствующая колебаниям связи N–H гетероцикла, и полоса колебаний *N*-оксидной группы при 1304 см<sup>-1</sup>.<sup>34</sup>

### 3.1.3. Электронные спектры поглощения

Электронные спектры поглощения (ЭСП) *N*-гидроксизамещенных производных имидазола и бензимидазола исследовались достаточно мало.<sup>28,31,91,93,104,120,132,137,161</sup>

Положение длинноволновой полосы в ЭСП определяется особенностями π-электронной системы и энергетическими уровнями ВЗМО и НСМО соединения. Для приведенных в литературе соединений характерны два варианта: имидазолы с фенильными заместителями и аннелированные с бензолом или другими фрагментами. Например, в спектре структуры **47** (схема 25), которая является имидазольным аналогом 1-гидроксиантрахинона, наблюдаются два максимума при 332 и 400 нм,<sup>104</sup> смещенные гипсохромно, по сравнению со спектром 1-гидроксиантрахинона (λ<sub>max</sub> 410 нм),<sup>162</sup> вследствие меньшей ароматичности имидазольного фрагмента по сравнению с бензольным.

Фенилимидазолы изоэлектронны бифенилу, в ЭСП которого имеется длинноволновая полоса при 250–255 нм.<sup>162</sup> В работах<sup>91,93</sup> исследовались спектры поглощения *N*-гидроксифенилимидазолов **117–120** (рис. 5). Максимумы полос в спектрах этих соединений находятся в достаточно узкой области 252–274 нм в зависимости от природы заместителей и их местоположения в имидазоле: соединение **117** (λ<sub>max</sub> 252 нм), соединение **118** (λ<sub>max</sub> 270 нм),<sup>91</sup> соединение **119** (λ<sub>max</sub> 274 нм) и соединение **120** (λ<sub>max</sub> 272 нм).<sup>93</sup>

Увеличение числа фенильных заместителей в 1-гидрокси-2,4,5-трифенилимидазоле (**111**) приводит к естественному bathochromic сдвигу длинноволновой полосы до 300 нм по сравнению, например, с ЭСП соединения **117**. Незначительная зависимость этой полосы от полярности растворителя связана с электронной природой вызывающего ее перехода (табл. 3).<sup>28</sup>

Значительно большее влияние на ЭСП оказывает кислотность среды. Так, для 1-гидроксиимидазола **111** при изменении pH от 10 до 0.6 длинноволновая полоса претерпевает гипсохромный сдвиг на ~23 нм практически без изменения интенсивности (табл. 3). Эти изменения авторы работы<sup>28</sup> связывают с переходом от анионной формы при pH 10 к нейтральной (при pH 5.4) и, далее, к катионной форме (при pH 0.6).

В длинноволновой области спектра 1-гидроксибензимидазола (**112**),<sup>28</sup> зарегистрированного в неводных растворителях, наблюдаются три полосы, причем длинноволновой максимум имеет наименьшую интенсивность. Наблюдаемый сольватохромный эффект для

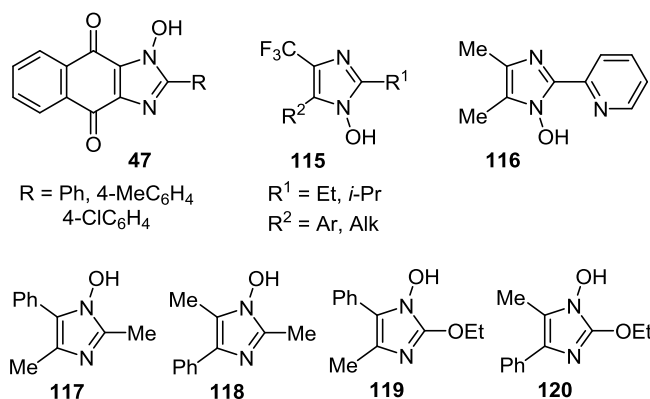


Рисунок 5. Структуры **47**, **115–120**.

всех трех полос незначителен (табл. 3). Несколько большее влияние на спектр поглощения этого соединения оказывает кислотность раствора, что, по мнению авторов,<sup>28</sup> также связано с переходом от анионной формы (при pH 10) к нейтральной (при pH 5.4) и, далее, к катионной форме (при pH 0.6). Однако влияние pH среды здесь существенно меньше, чем в случае 1-гидрокси-2,4,5-трифенилимидазола (**111**). Для изучения таутомерного равновесия 1-гидроксибензимидазол-*N*-оксида проанализированы ЭСП 1-гидроксибензимидазола (**112**) и модельных 1-метоксибензимидазола (**121**) и 1-метилбензимидазол-3-оксида (**122**) (рис. 6) в безводных растворителях различной полярности, в водном этаноле и в воде.<sup>28</sup> Установлено, что соединение **112** в безводных растворителях существует в форме 1-гидроксибензимидазола, о чем свидетельствует совпадение его ЭСП со спектром 1-метоксибензимидазола (**121**) (основное поглощение в области 249–284 нм). При этом спектр 1-метилбензимидазол-3-оксида (**122**), имеющий полосу поглощения при 325 нм, резко отличается от спектров 1-гидроксибензимидазола (**112**) и 1-метоксибензимидазола (**121**).<sup>28</sup>

В противоречие с изложенным выше авторы работы<sup>120</sup> приводят данные ЭСП 2-метил-1-фенилбензимидазол-3-оксида (**123**) (рис. 6), имеющего длинноволновую полосу при 283 нм.

В 95% этаноле наблюдается таутомерное равновесие 3-оксидной формы и 1-гидроксиформы соединения **112** (соотношение 35:65), в 50% этаноле соотношение таутомеров составляет соответственно 75:25, в воде при pH 5.4, по данным ЭСП, в основном существует бензимидазол-3-оксид, который в щелочной среде переходит в анион. В кислой среде при pH 0.6 ЭСП

Таблица 3. Положения максимумов поглощения (λ<sub>max</sub>, нм) для соединений **111**, **112** в зависимости от растворителя<sup>28</sup>

| Соединение | pH водного раствора |     |      | 95% EtOH | Циклогексан | MeCN | Диоксан | CHCl <sub>3</sub> |
|------------|---------------------|-----|------|----------|-------------|------|---------|-------------------|
|            | 0.6                 | 5.4 | 10.0 |          |             |      |         |                   |
| <b>111</b> | 282                 | 294 | 305  | 298      | 302         | 296  | 303     | 301               |
| <b>112</b> | 270                 | 273 | 278  | 281      | 285         | 285  | 286     | 285               |
|            |                     |     |      | 277      | 277         | 277  | 278     | 278               |
|            |                     |     |      | 257      | 258         | 258  | 257     | 258               |



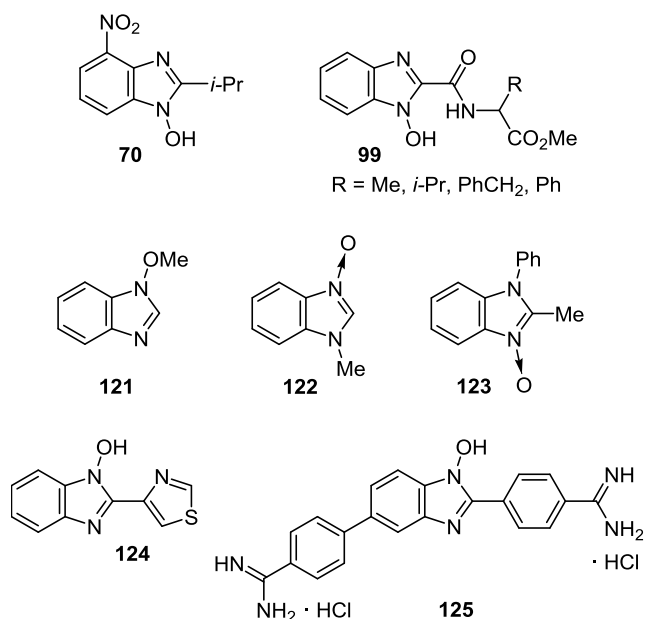


Рисунок 6. Структуры 70, 99, 121–125.

1-гидроксibenзимидазола (112), 1-метоксибензимидазола (121) и 1-метилбензимидазол-3-оксида (122), существующих в форме катионов бензимидазолия, практически совпадают.<sup>28</sup>

В ЭСП 1-гидрокси-4-нитро-2-(*n*-пропил)бензимидазола 70 в смеси вода–диоксан (9:1) максимум поглощения находится при 350 нм, что обусловлено присутствием нитрогруппы (сравните с соединением 112, табл. 3). Авторы работы<sup>132</sup> также отмечают, что повышение pH раствора с 7.24 до 13.42 приводит к bathochromному сдвигу максимума поглощения (370 нм), тогда как при pH 1.12 наблюдается гипсохромный сдвиг (310 нм).

В ЭСП амидов 1-гидроксibenзимидазол-2-карбоновой кислоты 99<sup>31</sup> (рис. 6) как в этаноле, так и в ацетонитриле наблюдаются полосы при 300, 290 и 230 нм, соответствующие электронным переходам  $\pi \rightarrow \pi^*$  и менее интенсивная полоса при 330 нм, которая, по мнению авторов, соответствует переходу  $n \rightarrow \pi^*$ .

Длинноволновая полоса  $n \rightarrow \pi^*$  не была обнаружена в спектрах поглощения 2-гетарил- и 2,6-диарил-1-гидроксibenзимидазолов 124<sup>161</sup> и 125<sup>137</sup> (рис. 6), которые обладают слабой флуоресценцией.

Так, в работе<sup>161</sup> приводятся данные по поглощению и флуоресценции 1-гидроксibenзимидазола 124 в полярных растворителях (табл. 4).

Таблица 4. Спектральные свойства соединения 124<sup>161</sup>

| Растворитель | Длина волны поглощения, $\lambda_{\text{abs}}$ , нм | Длина волны флуоресценции, $\lambda_{\text{флуор}}$ , нм | Время жизни, $\tau_{\text{флуор}}$ , нс | Квантовый выход, $\Phi_{\text{флуор}}$ |
|--------------|---|--|---|--|
| EtOH         | 302, 308  | 357  | нет данных                              | нет данных                             |
| MeOH         | 300   | 347  | $0.18 \pm 0.04$                         | 0.006                                  |
| 0.1 н. HCl   | 301   | 350  | $0.49 \pm 0.04$                         | 0.003                                  |

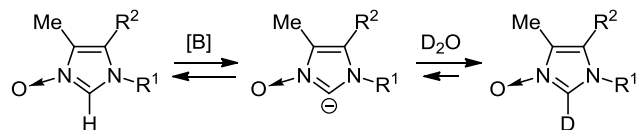
Положения максимумов поглощения практически не зависят от растворителя, тогда как для максимумов флуоресценции наблюдается bathochromный сдвиг с уменьшением полярности растворителя (EtOH < MeOH < водн. HCl).<sup>161</sup> Предполагается, что и в неводных растворителях, и в водной кислоте реализуется механизм флуоресценции  $\pi \leftarrow \pi^*$ .

Для соединения 125 приводятся<sup>137</sup> следующие данные: длина волны возбуждения 284 нм, длина волны испускания 468 нм.

### 3.1.4. Спектроскопия ЯМР

Незамещенные по атому С-2 *N*-гидроксипроизводные и *N*-оксиды имидазола в спектрах ЯМР <sup>1</sup>H имеют характерный сигнал протона Н-2 в области 8.2–7.8 м. д.<sup>60,62,63,70,71,74,75,99,130,131,163,164</sup> в виде широкого синглета, химический сдвиг которого сильно зависит от природы растворителя. Данный протон является достаточно подвижным и может участвовать в дейтеробмене (схема 54). В кислых и нейтральных водных растворах при комнатной температуре обмен достаточно медленный. В слабоосновном растворе скорость Н/D-обмена возрастает, увеличение количества основания приводит к дальнейшему росту скорости Н/D-обмена.<sup>99</sup>

### Схема 54



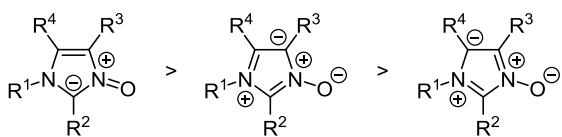
В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H борфторидных комплексов 1-арил-имидазол-3-оксидов<sup>86–88</sup> сигнал протона Н-2 находится в области 8.1–8.5 м. д. в дейтерохлороформе<sup>87</sup> и в более слабом поле (9.1–9.8 м. д.) при регистрации спектров в дейтерированном ДМСО.<sup>86–88</sup>

В спектрах производных 1-гидроксиимидазола, зарегистрированных в CDCl<sub>3</sub>, сигнал протона гидроксигруппы проявляется в виде уширенного синглета в области 11.5–13.5 м. д. Как и следовало ожидать, дейтеробмен данного протона в протонодонорных растворителях достаточно быстрый, сигнал исчезает при добавлении CD<sub>3</sub>OD.<sup>97</sup>

В спектрах, записанных в ДМСО-*d*<sub>6</sub>, уширенные синглеты протонов групп OH 1-гидроксиимидазолов 47 находятся при 13.1–13.3 м. д.<sup>104</sup>

Сравнение спектров ЯМР <sup>13</sup>C имидазолов и соответствующих *N*-гидрокси- и *N*-оксидных производных показывает, что в спектрах последних наблюдается сдвиг сигналов атомов углерода гетероцикла в сильное поле. Это объясняется возрастанием отрицательного заряда на атомах углерода имидазольного цикла, благодаря слабому +*M*-эффекту *N*-оксидной группы. Относительный вклад соответствующих резонансных структур уменьшается в порядке, приведенном на рис. 7.<sup>165</sup>

По мнению авторов работы,<sup>165</sup> сравнение констант дальнего взаимодействия позволяет заключить, что связи в цикле имидазол-3-оксидов более делокализо-

Рисунок 7. Резонансные структуры имидазол-3-оксида.<sup>165</sup>

ваны, чем в самих имидазолах. Так, в *N*-замещенном имидазоле двойная связь локализована между атомами C-2 и N-3, тогда как в соответствующем имидазол-3-оксиде двойная связь делокализована между атомами N-1, C-2 и N-3.<sup>165</sup>

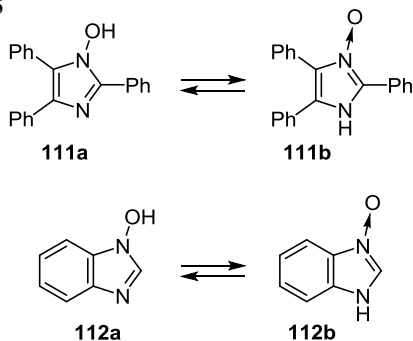
Методы спектроскопии ЯМР широко используются для изучения прототропной таутомерии 1-гидроксиимидазолов, что представлено в специальном разделе.

### 3.2. Особенности структуры *N*-оксидов и *N*-гидроксиимидазолов и их бензоаннелированных аналогов

#### 3.2.1. Прототропная таутомерия 1-гидроксиимидазолов

Как было сказано выше, 1-гидроксиимидазолы могут существовать в формах двух прототропных таутомеров (схема 1). Прототропная таутомерия производных 1-гидроксиимидазола и бензоаннелированных аналогов изучена достаточно отрывочно. Таутомерия арилзамещенных 1-гидроксиимидазолов и их бензоаннелированных аналогов активно обсуждалась в ряде работ, опубликованных в 60-х гг. прошлого века.<sup>22–28</sup> В итоговой статье Катрицкого<sup>28</sup> были критически рассмотрены результаты предыдущих публикаций. В частности, было показано,<sup>28</sup> что 2,4,5-трифенилимидазол-3-оксид (**111**) в водных растворах существует в виде смеси сравнимых количеств OH- и NH-форм (структуры **111a** и **111b**), а в неполярных растворителях – в OH-форме **111a**. Бензимидазол **112** в водных растворах существует преимущественно в NH-форме **112b**, а в неполярных растворителях – в OH-форме **112a** (схема 55).<sup>28</sup> Таким образом, с увеличением полярности растворителя доля NH-формы растет. Этот вывод был сделан на основании сходства ЭСП изучаемых и модельных соединений (фиксированных форм таутомеров), в качестве которых использовались *N*- и *O*-метильные производные, а также при сравнении значений  $pK_a$  водных растворов исследуемых соединений.

Схема 55

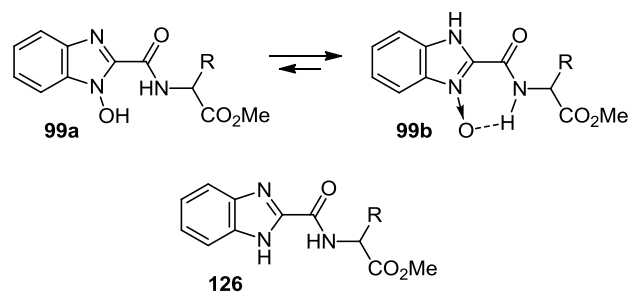


Следует отметить, что, по мнению авторов работы,<sup>28</sup> изучение прототропной таутомерии 1-гидроксиимидазол–имидазол-3-оксид методами масс-спектрометрии является спекуляцией.

Адекватным методом изучения данного явления в ряде случаев является анализ спектров ЯМР, зарегистрированных на различных ядрах.<sup>13,29–34</sup>

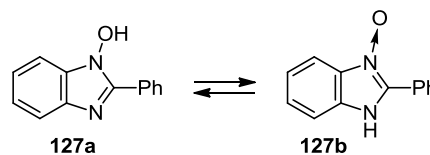
В работе<sup>31</sup> рассматриваются спектры ЯМР <sup>1</sup>H соединений **99** в CDCl<sub>3</sub> (схема 56). На основании того, что дублет амидного протона (11.3 м. д.) дезэкранирован по сравнению с аналогичным сигналом в спектре *N*-незамещенного имидазола **126** (8.3 м. д.) делается вывод о преобладании в растворе *N*-оксидной таутомерной формы **99b**.<sup>31</sup> Тот факт, что скорость обмена амидного протона NH с D<sub>2</sub>O для соединения **99** значительно ниже, чем для соединения **126**, позволяет предположить стабилизацию данной формы посредством сильной ВВС с *N*-оксидным атомом кислорода.<sup>31</sup>

Схема 56



Авторы работ<sup>29,30</sup> полагают, что спектры ЯМР <sup>15</sup>N являются достаточно информативными и позволяют по положению коалесцентного сигнала в спектрах производных имидазола **112** и **127** (схемы 55, 57) определить содержание каждой из таутомерных форм, находящихся в равновесии.

Схема 57



В табл. 5 и 6 приведены данные,<sup>29,30</sup> полученные для исследуемых (соединения **112** и **127**) и фиксированных форм (соединения **128–131** (рис. 8)). Показано, что содержание *N*-гидроксиизомера в растворе уменьшается с уменьшением значения  $pK_a$  растворителя (DMCO > MeOH > CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>OH),<sup>29</sup> что согласуется с результатами, полученными ранее при исследовании УФ спектров.<sup>28</sup>

Авторы другой работы<sup>32</sup> полагают, что полярность растворителя не во всех случаях оказывает влияние на соотношение таутомеров. Так, в растворе соединения **109** в CDCl<sub>3</sub> методом спектроскопии ЯМР <sup>1</sup>H обна-

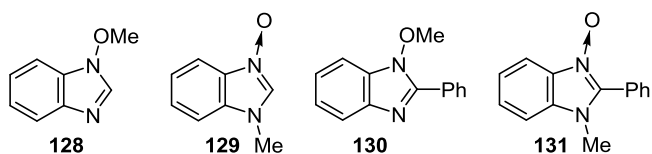
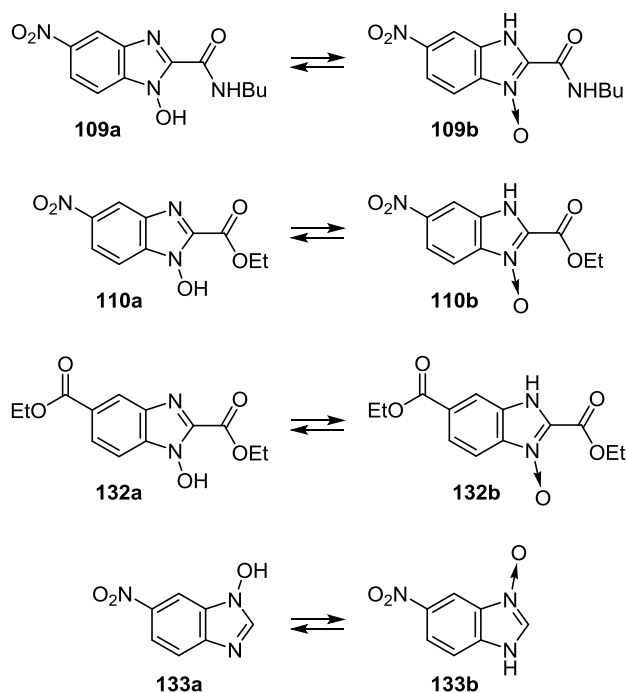


Рисунок 8. Структуры 128–131.

ружено 44% таутомера **109a** и 56% таутомера **109b**, а в более полярном ДМСО-*d*<sub>6</sub> – 38% и 62% соответственно. В растворах соединений **110** и **132** в обоих растворителях наблюдаются исключительно *N*-гидрокситаутомеры, что сохраняется и при повышении температуры. Незамещенный по атому С-2 *N*-гидроксиимидазол **133** в ДМСО-*d*<sub>6</sub> существует только в форме *N*-гидрокситаутомера<sup>32</sup> (схема 58). Предполагается,<sup>32</sup> что преобладание одной таутомерной формы в растворе связано не с полярностью, а с протонодонорной/протоноакцепторной способностью растворителя. Растворители, являющиеся акцепторами протона (диметилсульфоксид и ацетон), стабилизируют *N*-гидрокситаутомер, а протонодонорные растворители – *N*-оксидную форму. В растворителях, которые могут вести себя и как доноры, и как акцепторы протона, стабилизация одной или другой формы будет зависеть от кислотно-основных свойств 1-гидроксиимидазола. В менее полярных растворителях (хлороформ) преобладание одного из таутомеров в основном определяют внутримолекулярные взаимодействия.<sup>32</sup> Протонодонорные заместители в положении 2 стабилизируют *N*-оксидный таутомер даже в протоноакцепторных растворителях.<sup>32</sup>

Результаты работы<sup>33</sup> также свидетельствуют о зависимости преобладающей таутомерной формы от

Схема 58



протонодонорной/протоноакцепторной способности растворителя. Для соединений **134–137** и 1-бензлимидазол-3-оксида **138** (схема 59) были зарегистрированы спектры ЯМР <sup>1</sup>H в CDCl<sub>3</sub>, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, CD<sub>3</sub>CN, CD<sub>3</sub>OD. При этом "реперным" сигналом, реагирующим на изменение таутомерной формы, служил сигнал протона в положении 2 хроменого заместителя (табл. 7).

Было обнаружено, что 1-гидрокси-4,5-диметил-2-(хромен-3-ил)имидазол (**137**) в растворе существует в *N*-гидроксиформе вне зависимости от природы растворителя. На таутомерное равновесие 5-карбонилсодержащих 1-гидрокси-2-(хромен-3-ил)имидазолов **134–136** влияют протонодонорные/акцепторные свойства среды. В ДМСО-*d*<sub>6</sub> соединения **134–136** существуют в виде *N*-оксидов. В слабом протонодоноре CDCl<sub>3</sub> соединение **136** с закрепленной карбонильной группой также находится в виде *N*-оксида, что может быть связано с хорошими условиями сопряжения в енамионном

**Таблица 5.** Сравнение экспериментальных и теоретических значений химических сдвигов ( $\delta$ , м. д.) ядер азота для 1-гидроксибензимидазолов **112**, **127** и фиксированных форм **128–131**<sup>29</sup>

| Соединение | Атом азота | Растворитель |        |       |                                    | Расчетные значения |
|------------|------------|--------------|--------|-------|------------------------------------|--------------------|
|            |            | ДМСО         | Ацетон | MeOH  | CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OH |                    |
| <b>112</b> | N-1        | 153.4        | *      | 167.8 | 159.5                              | 80.9               |
|            | N-3        | 190.8        |        | 198.0 | 237.0                              | 18.9               |
| <b>127</b> | N-1        | 184.5        | 186.6  | 182.0 | 170.0                              | 88.7               |
|            | N-3        | 192.8        | 191.2  | –     | –                                  | 36.3               |
| <b>128</b> | N-1        | 174.0        | 174.3  | 174.0 | 167.6                              | 80.3               |
|            | N-3        | 145.0        | 145.6  | 145.0 | 145.1                              | 8.5                |
| <b>129</b> | N-1        | 140.5        | *      | 155.9 | 156.0                              | 27.8               |
|            | N-3        | 261.8        |        | 255.1 | 254.0                              | 79.0               |
| <b>130</b> | N-1        | 179.4        | 179.4  | 179.4 | 176.6                              | 106.9              |
|            | N-3        | 148.9        | 147.6  | 161.3 | 163.0                              | 45.0               |
| <b>131</b> | N-1        | 149.2        | *      | 160.5 | 160.3                              | 46.9               |
|            | N-3        | 260.0        |        | 256.1 | 254.1                              | 107.2              |

\* Соединение не растворяется в данном растворителе.

**Таблица 6.** Соотношение таутомерных форм соединения **112** в зависимости от  $pK_a$  растворителя<sup>29</sup>

| Растворитель                       | $pK_a$ растворителя | Форма <b>112a</b> , % | Форма <b>112b</b> , % |
|------------------------------------|---------------------|-----------------------|-----------------------|
| ДМСО                               | 31.3                | 61 ± 3                | 39 ± 3                |
| MeOH                               | 16.6                | 52 ± 3                | 48 ± 3                |
| CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OH | 12.5                | 16 ± 3                | 84 ± 3                |

**Таблица 7.** Химические сдвиги ( $\delta$ , м. д.) характерных протонов производных 2-(хромен-3-ил)имидазола **134–138** в различных растворителях<sup>33</sup>

| Соединение | CDCl <sub>3</sub> |                              | ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> |            | CD <sub>3</sub> CN | CD <sub>3</sub> OD |
|------------|-------------------|------------------------------|-----------------------------|------------|--------------------|--------------------|
|            | H-2'              | OH (NH)                      | H-2'                        | OH (NH)    | H-2'               | H-2'               |
| <b>134</b> | 8.85<br>10.79     | 12.88 (NH)<br>11.79 (OH)     | 8.74                        | 11.94 (NH) | *                  | *                  |
| <b>135</b> | 8.65**<br>10.66** | 13.15** (NH)<br>12.16** (OH) | 8.73                        | 11.92 (NH) | 9.25<br>(уш.)      | 9.60<br>(уш.)      |
| <b>136</b> | 8.93              | 12.73 (NH)                   | 8.76                        | 11.60 (NH) | 9.23<br>(уш.)      | 9.57<br>(уш.)      |
| <b>137</b> | 10.79             | 11.22 (OH)                   | 10.62                       | 11.89 (OH) | 10.48              | 10.15              |
| <b>138</b> | 8.70              | –                            | 8.69                        | –          | 8.41               | 8.40               |

\* Соединение не растворяется в данном растворителе.

\*\* Спектр зарегистрирован при 242 К.

Схема 59

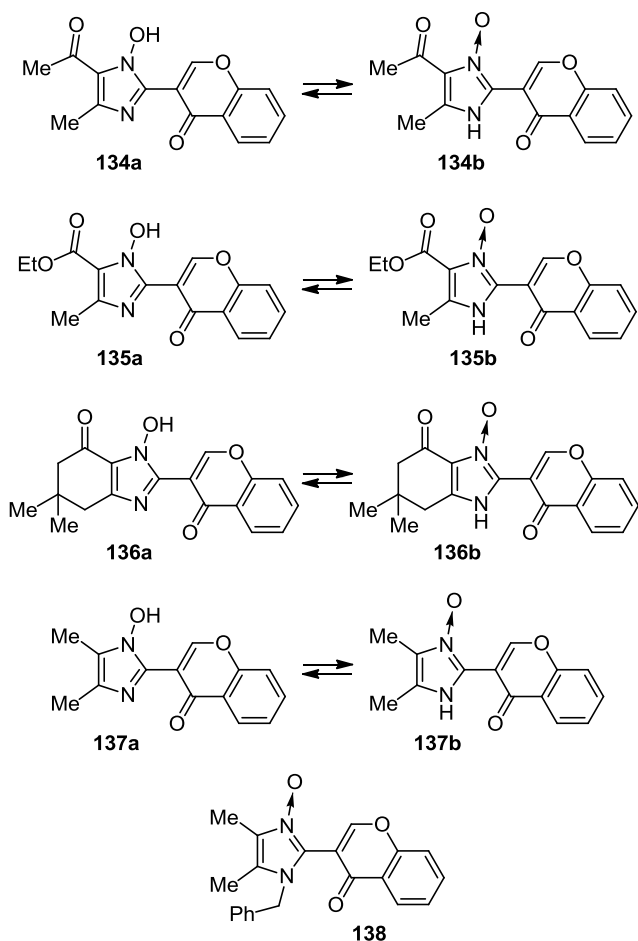
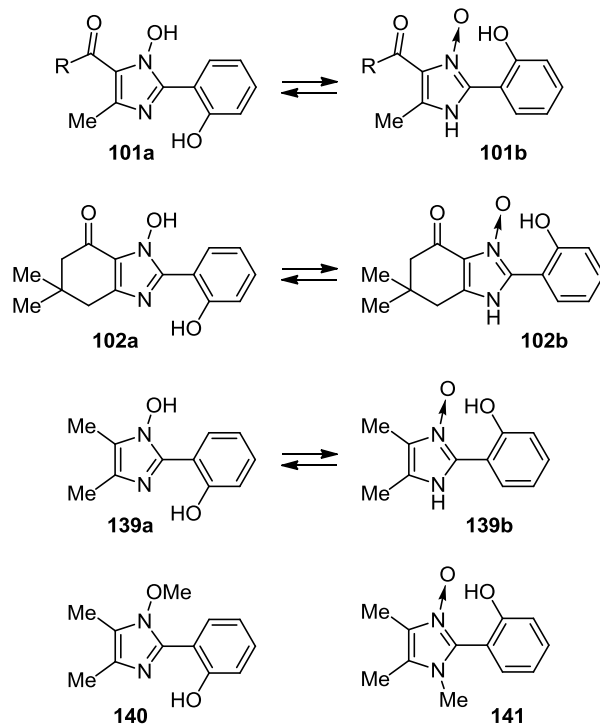


Схема 60



фрагменте, стабилизированным ВВС между протоном NH и карбонильной группой хроменого фрагмента. Уменьшение степени сопряжения при возможности вращения группы 5-RCO имидазола в  $\text{CDCl}_3$  для соединений **134**, **135**, а также увеличение протондонорности растворителя ( $\text{CD}_3\text{CN}$  и  $\text{CD}_3\text{OD}$ ), ослабляющей ВВС, приводит к существованию смеси таутомеров. Соответственно, для 1-гидрокси-2-(хромен-3-ил)имидазолов *N*-оксидная форма преобладает в случае стабилизированной плоской структуры в отсутствие сильных протондонорных свойств у растворителя.<sup>33</sup>

Для изучения прототропной таутомерии методом спектроскопии ЯМР  $^1\text{H}$  1-гидрокси-2-(2-гидрокси-фенил)имидазолов **101**, **102**, **139** в качестве "реперного" использовали сигнал протона в положении 6 гидрокси-фенильного заместителя<sup>34</sup> (схема 60, табл. 8). В  $\text{CDCl}_3$  1-гидроксиимидазолы **101** ( $\text{R} = \text{Me}$ ) и **102** существуют в виде *N*-гидрокситаутомеров, стабилизированных двумя ВВС:  $\text{N}-\text{OH}\cdots\text{O}=\text{C}$  и  $\text{C}_6\text{H}_4\text{OH}\cdots\text{N}(3)$ . В  $\text{DMSO}-d_6$  1-гидроксиимидазолы **101**, **102**, **139** существуют в виде *N*-оксидных таутомеров различной природы. Для соединений **139** и **101** ( $\text{R} = \text{Me}$ ) данные спектров свидетельствуют, по-видимому, о существовании *N*-оксида, стабилизированного либо взаимодействиями с  $\text{DMSO}-d_6$ , либо ВВС между *S*-гидроксигруппой и атомом кисло-

Таблица 8. Сигналы "реперных" протонов и протонов при гетероатомах в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  производных 2-(2-гидроксифенил)имидазола ( $\delta$ , м. д.)<sup>34</sup>

| Соединение                                | $\text{CDCl}_3$ |                          | $\text{DMSO}-d_6$ |                           |
|---|-----------------|--------------------------|-------------------|---------------------------|
|   | H-6'            | ОН (NH)                  | H-6'              | ОН (NH)                   |
| <b>101</b><br>( $\text{R} = \text{Me}$ )  | 8.32 (уш. с)    | 13.93 (ОН)<br>12.40 (ОН) | 7.55 (уш. с)      | 13.79 (ОН)<br>13.59 (NH)  |
| <b>105</b><br>( $\text{R} = \text{Me}$ )  | 7.20 (д. д)     | –<br>12.60 (ОН)          | 7.42–7.52 (м)     | –<br>12.62 (ОН)           |
| <b>113</b><br>( $\text{R} = \text{Me}$ )  | 8.17 (д. д)     | –<br>12.46 (ОН)          | 8.02 (д)          | –<br>12.16 (ОН)           |
| <b>101</b><br>( $\text{R} = \text{OEt}$ ) | –               | *                        | 8.00 (уш. с)      | 12.89 (уш. с,<br>ОН и NH) |
| <b>105</b><br>( $\text{R} = \text{OEt}$ ) | –               | –                        | 7.42–7.53 (м)     | 13.04 (ОН)                |
| <b>113</b><br>( $\text{R} = \text{OEt}$ ) | –               | –                        | 8.03 (д)          | 12.18 (ОН)                |
| <b>102</b>                                | 8.27 (д)        | –                        | 8.11 (уш. с)      | 12.75 (уш. с,<br>ОН и NH) |
| <b>106</b>                                | 7.20 (д)        | 12.50 (ОН)               | 7.56 (д)          | 12.86 (ОН)                |
| <b>114</b>                                | 8.20 (д)        | 12.55 (ОН)               | 8.04 (д. д)       | 12.14 (ОН)                |
| <b>139</b>                                | –               | *                        | 7.47 (уш. д)      | 14.66 (ОН)<br>12.54 (NH)  |
| <b>140</b>                                | –               | –                        | 8.00 (д. д)       | 12.95 (ОН)                |
| <b>141</b>                                | –               | –                        | 7.45 (д)          | 13.78 (ОН)                |

\* Соединение не растворяется в данном растворителе.

рода *N*-оксидной функции, выводящей фенильный фрагмент из плоскости фенилимидазола. Для соединений **101** ( $\text{R} = \text{OEt}$ ) и **102** за счет протонакцепторных свойств ДМСО возможен переход в *N*-оксидную таутомерную форму, в которой ВВС между атомом

**Таблица 9.** "Реперные" сигналы ( $\delta$ , м. д.) в спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$  производных 5-ацетил-2-(2-гидроксифенил)-имидазола **101** ( $R = \text{Me}$ )<sup>34</sup>

| Атом | $\text{CDCl}_3$ |       |       | $\text{DMSO}-d_6$ |       |       |
|------|-----------------|-------|-------|-------------------|-------|-------|
|      | 113             | 101   | 105   | 113               | 101   | 105   |
| C-2  | 141.7           | 139.4 | 137.5 | 141.3             | 136.0 | 136.9 |
| C-4  | 141.6           | 142.2 | 134.3 | 141.2             | 134.7 | 135.7 |
| C-5  | 123.6           | 120.6 | 127.3 | 124.0             | 127.2 | 126.5 |

**Таблица 10.** Относительные энергии *N*-оксидных таутомеров **109b** и **110b** (за 0 принята энергия соответствующего *N*-гидрокситаутомера)<sup>32</sup>

| Метод                                      | $E_{\text{отн}}$ , ккал/моль |      |
|--|------------------------------|------|
|  | 109b                         | 110b |
| V3LYP/6-31G*                               | 3.6                          | 6.5  |
| V3LYP/6-31G**                              | 4.8                          | 7.7  |
| V3LYP/6-31+G*                              | 2.2                          | 5.0  |
| PCM/V3LYP/6-31+G* ( $\text{H}_2\text{O}$ ) | -1.4                         | -0.5 |
| PCM/V3LYP/6-31+G* ( $\text{CHCl}_3$ )      | 0.5                          | 2.9  |

водорода группы NH и атомом кислорода 2-гидрокси-группы стабилизирует планарность структуры.<sup>34</sup>

Также было предложено<sup>34</sup> для установления таутомерной формы использовать сравнение положений сигналов ядер  $^{13}\text{C}$  углерода гетероцикла исследуемых структур и фиксированных форм (табл. 9).

Квантово-химические расчеты соединений **109** и **110** с использованием теории функционала плотности (DFT) показали, что в газовой фазе более стабильной является *N*-гидроксиформа. Для соединения **109** разница между полными энергиями таутомеров меньше (табл. 10). Авторы объясняют это стабилизацией *N*-оксидной формы посредством ВВС с 2-карбоксамидным фрагментом. Анализ эффектов растворителя с использованием модели поляризуемого континуума (PCM) показал, что в хлороформе уменьшается разница в энергиях двух форм. В воде, как и ожидалось, *N*-оксидная форма является более стабильной для обоих производных **109** и **110**.<sup>32</sup>

Сведения о том, в какой таутомерной форме существует 1-гидроксиимидазол в твердом состоянии, могут быть получены на основании анализа ИК спектров в КВг (раздел 3.1.2. настоящего обзора) или из данных рентгеноструктурного анализа (РСА).

### 3.2.2. Данные рентгеноструктурного анализа

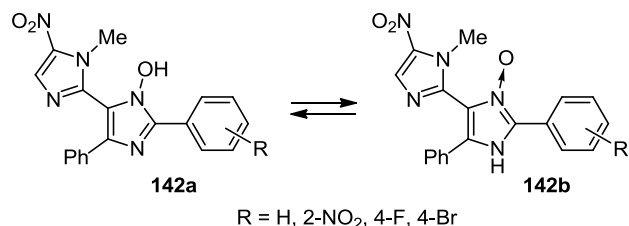
В литературе приведены сведения о кристаллической структуре *N*-гидроксиимидазолов,<sup>33,34,38,77,94,96,98,103,166</sup> их бензоаннелированных аналогов<sup>32</sup> и *N*-оксидов имидазола.<sup>61,63,64,76,79,101,163</sup>

В работе<sup>166</sup> приводятся данные о структуре незамещенного 1-гидроксиимидазола (**56**) и его солей. Молекулы гетероцикла образуют линейные ассоциаты посредством МВС  $\text{O}-\text{H}\cdots\text{N}$ . Дополнительные взаимо-

действия между водородом в положении 2 молекулы в одной цепочке и кислородом в молекуле соседней цепочки создают трехмерную сеть.<sup>166</sup>

В работе<sup>38</sup> приведены и проанализированы данные РСА производных 1-гидроксиимидазолов с учетом стабилизации одного из прототропных таутомеров, а также подробно рассмотрены кристаллические структуры соединений **142** (схема 61).

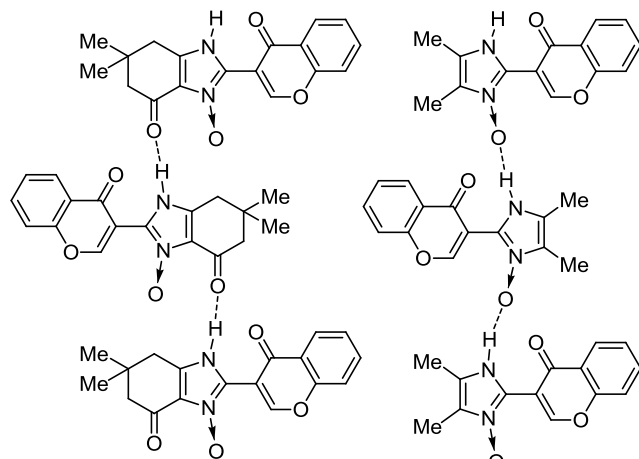
### Схема 61



При  $R = \text{H}$  соединение **142** существует в форме *N*-оксида **142b**, при этом в линейном ассоциате чередуются молекулы с различной пространственной ориентацией заместителя в положении 5 (фрагмент 1-метил-5-нитро-1*H*-имидазола). Наличие заместителя в бензольном цикле ( $R = 2-\text{NO}_2, 4-\text{F}, 4-\text{Br}$ ) приводит к существованию соединений **142** в форме *N*-гидрокситаутомера **142a**. Есть различия и в упаковке молекул. Для *N*-гидроксиформ галогенопроизводных **142a** ( $R = 4-\text{F}, 4-\text{Br}$ ) МВС  $(\text{N})\text{O}-\text{H}\cdots\text{N}(3)$  приводят к образованию симметричных димеров, тогда как в случае нитрозамещенного таутомера **142a** ( $R = 2-\text{NO}_2$ ) посредством МВС формируются цепочки молекул. Основными межмолекулярными взаимодействиями в кристалле *N*-оксида **142b** ( $R = \text{H}$ ) являются водородные связи  $\text{N}-\text{H}\cdots\text{O}(\text{N})$ , которые также образуют цепочки молекул.<sup>38</sup>

В работе<sup>33</sup> приведены данные РСА 1-гидрокси-2-(хромен-3-ил)имидазолов **136**, **137**, которые существуют в виде *N*-оксидных таутомеров. При этом наблюдаются различия в топологии МВС их молекул (рис. 9).

В кристалле соединения **136** протон NH связан с карбонильной группой  $\text{C}(4)=\text{O}$  соседней молекулы, а

**Рисунок 9.** Упорядоченные цепочки молекул соединений **136** (слева) и **137** (справа) в упаковках кристаллов.

*N*-оксидный атом кислорода исключен из построения водородной связи. В кристалле соединения **137** молекулы связаны в цепочку водородными связями между кислородным атомом *N*-оксидной функции и протоном NH соседней молекулы. В обоих случаях карбонильная группа хроменого заместителя не участвует в построении цепочек.<sup>33</sup>

5-Ацетил-1-гидрокси-2-(2-гидроксифенил)-4-метил-имидазол (**101**) (R = Me) в кристаллическом состоянии существует в виде *N*-гидрокситаутомера, стабилизированного двумя ВВС.<sup>34</sup> В кристалле молекулы упорядочены в centrosymmetricные стопки со взаимным расположением "голова к хвосту". В стопке молекулы связаны посредством  $\pi$ - $\pi$ -стекинг-взаимодействий. Остальные межмолекулярные контакты в упаковке кристалла относятся к ван-дер-Ваальсовым взаимодействиям.<sup>34</sup>

В случае 1-гидрокси-2-(3-нитрофенил)-4,5-диметил-имидазола (**143**) (рис. 10) в образовании кристаллической структуры участвуют молекулы воды.<sup>68</sup> Авторы<sup>68</sup> обращают внимание, что для соединения **143** совместная кристаллизация с водой наблюдается даже при выращивании кристалла из ДМСО, и существует прочная водородная связь между иминным атомом азота в гетероцикле и молекулой воды.

1-Гидроксиимидазол **116**, содержащий в положении 2 фрагмент пиридина, в твердом состоянии существует в виде *N*-оксидного таутомера **116b**<sup>160</sup> (рис. 10). Торсионный угол между плоскостями циклов имидазола и пиридина составляет 6.3°, между атомом азота пиридина и протоном NH имидазола существует ВВС средней прочности. Молекулы **116** упорядочены в спиралеобразные бесконечные цепочки за счет МВС N–H...O. Таким образом, каждая молекула **116** при образовании водородных связей одновременно является протонодонором и протоноакцептором, соединяя цепочки молекул посредством связей N–H...O с атомами кислорода *N*-оксидной группы.<sup>160</sup>

В работах<sup>94,98</sup> приведены данные РСА 2-бензоил-1-гидроксиимидазолов. Отмечается стабилизация *N*-гидрокситаутомеров за счет  $\pi$ -стекинг-взаимодействий между имидазольными циклами.

На основании данных РСА было установлено, что в твердом состоянии бензимидазол **110** также существует в виде *N*-гидрокситаутомера, при этом кристалл стабилизирован сильной МВС O–H...N с участием *N*-гидрокси группы и атома азота гетероцикла соседней молекулы.<sup>32</sup>

В молекуле 2,2'-бисимидазола **27** один из имидазольных циклов существует в *N*-гидроксиформе, а второй – в форме *N*-оксида.<sup>96</sup> В кристаллах производных **27** (рис. 10) существует ВВС (N)O–H...O(N), а МВС NH...N образует димеры. Для кристалла, выращенного из ДМСО, образуется сольват посредством водородной связи NH...O.<sup>96</sup>

В работе<sup>77</sup> приведены данные РСА фосфоновых кислот **144** (рис. 10), которые существуют в цвиттер-ионной форме. Молекулярная упаковка в кристалле включает МВС между *N*-гидрокси группами и атомами кислорода фосфоновой кислотной группы.<sup>77</sup>

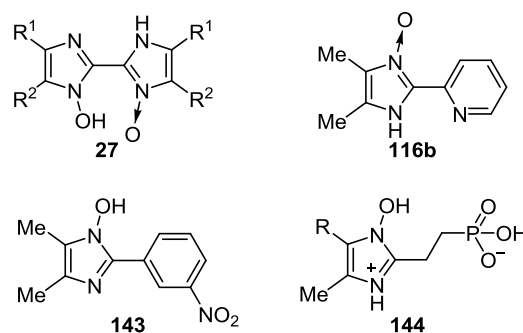


Рисунок 10. Структуры **27**, **116b**, **143**, **144**.

1-Замещенные имидазол-3-оксиды также склонны к образованию меж- и внутримолекулярных водородных связей. Так, по данным РСА было установлено существование сильной ВВС в структуре **40**<sup>101</sup> (рис. 11).

Две молекулы *N*-оксида имидазола **145** (рис. 11) кристаллизуются с молекулой воды.<sup>61</sup> Гидроксильная группа заместителя образует МВС с атомом кислорода *N*-оксидной функции соседней молекулы, связывая их в протяженные цепочки. Каждая молекула воды образует две МВС с *N*-оксидными атомами кислорода различных молекул, связывая цепочки в двумерную сеть.<sup>61</sup>

Похожим образом связываются в цепочки молекулы *N*-оксида имидазола **146** (рис. 11), а именно образуются МВС амидного фрагмента с *N*-оксидным атомом соседней молекулы.<sup>63</sup> При этом образуется сольват, в котором каждая молекула воды участвует в водородных связях с двумя атомами кислорода одной молекулы соединения **146**.<sup>63</sup>

В молекуле *N*-оксида **100** ВВС между амидной группой и *N*-оксидным атомом кислорода приводит к образованию шестичленного цикла, а в МВС с растворителем (MeOH) участвует группа C=O заместителя.<sup>63</sup>

Существование аналогичных ВВС установлено и для структур **147**, **148**<sup>6,163</sup> (рис. 11). Молекулы гидразида **147** объединяются в димеры посредством двух МВС,

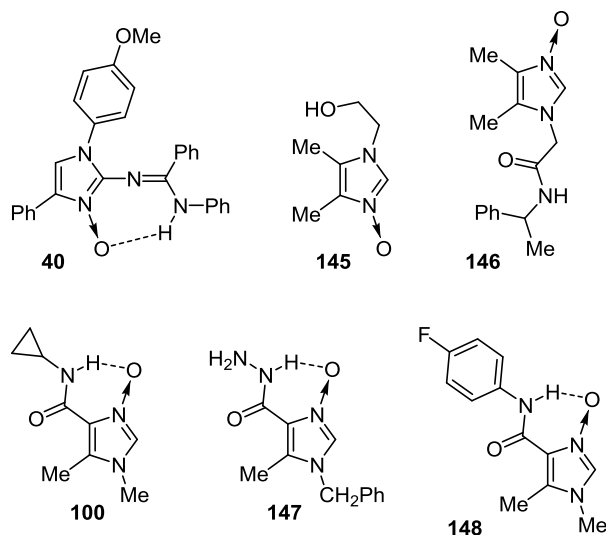


Рисунок 11. Структуры **40**, **100**, **145–148**.

донорами которых выступают фрагменты NH и NH<sub>2</sub> гидразида, а акцептором – атом кислорода *N*-оксидного фрагмента соседней молекулы. Эти димеры связаны МВС между вторым атомом водорода группы NH<sub>2</sub> и карбонильным атомом кислорода.<sup>163</sup>

Для *N*-оксида имидазола **148** при помощи совокупности кристаллографических исследований и квантово-химических расчетов было установлено, что ВВС между фрагментом NH и атомом кислорода *N*-оксидной функции относится к сильным водородным связям. При этом *N*-оксидный атом кислорода выступает как акцептор при образовании ВВС N–H···O и МВС C(2)–H···O. Таким образом, молекулярные слои связаны сетью МВС с формированием молекулярных тетрамеров. Также следует отметить наличие в кристалле π–π-стекинг-взаимодействий и значительного вклада межмолекулярных взаимодействий H–F.<sup>76</sup> Также методами РСА при различных температурах было установлено, что при охлаждении от 293 до 150 К кристалл претерпевает спонтанный обратимый фазовый переход, сопровождающийся перегруппировкой молекул в кристалле. Другими словами, для соединения **148** наблюдается температурно-зависимый полиморфизм.<sup>76</sup>

Также в литературе имеются данные о кристаллической структуре бис(имидазол-*N*-оксидов) **1**<sup>64</sup> и **2**.<sup>61</sup> В обоих случаях существуют сильные МВС между молекулами воды и атомом кислорода *N*-оксидной функции. Особенность формирования кристалла определяется строением мостика между фрагментами имидазол-*N*-оксидов. В первом случае образуются параллельные протяженные цепочки.<sup>64</sup> В каждой молекуле бисимидазола **2** два *N*-оксидных атома кислорода связаны мостиком из двух молекул воды. Другими словами, два *N*-оксидных атома кислорода и две молекулы воды формируют единую систему.<sup>61</sup>

Из представленных выше данных по особенностям структуры и спектральным характеристикам обсуждаемых соединений очевидно, что свойства 1-гидроксиимидазолов, имидазол-3-оксидов, бензоаннелированных аналогов часто определяются их способностью к образованию водородных связей.

Современное состояние исследований прототропной таутомерии 1-гидроксиимидазолов и 1-гидроксибензимидазолов не позволяет однозначно выявить основные закономерности в преобладании определенной таутомерной формы в зависимости от условий: в настоящее время идет накопление материала. Наиболее изученным является влияние природы растворителя на смещение таутомерного равновесия. Установлено, что определяющую роль играет не полярность растворителя, а его протонодонорные/протоноакцепторные свойства в сочетании со способностью заместителей в гетероцикле стабилизировать таутомерную форму посредством внутри- и межмолекулярных водородных связей. Перспективным представляется дальнейшее комплексное исследование влияния заместителей на смещение таутомерного равновесия и изучение кинетики процесса.

### 3.3. Кислотно-основные и координационные свойства

Данные о кислотно-основных свойствах обсуждаемых соединений ограничены двумя статьями.<sup>12,28</sup> Известно, что 1-гидроксиимидазолы проявляют как свойства слабых оснований, так и кислот. Так, для 1-гидрокси-2,4,5-трифенилимидазола (**111**)  $pK_{\text{BH}^+}$  3.28,  $pK_{\text{A}}$  8.39, а для 1-гидроксибензимидазола (**112**)  $pK_{\text{BH}^+}$  2.90,  $pK_{\text{A}}$  7.86.<sup>28</sup> Для *N*-гидроксиимидазольного фрагмента соединения **149** (рис. 12)  $pK_{\text{A}}$  8.82 (или 10.2 – неоднозначное соотношение),<sup>12</sup> однако авторы не уточняют, относится ли это значение к протолитическим свойствам гидроксигруппы, либо к свойствам протонированного имидазольного цикла (как сопряженной кислоты).

Изучение комплексообразования как 1-гидроксиимидазолов, так и имидазол-3-оксидов также ограничивается небольшим числом публикаций.<sup>60,68,71,159,160,167–169</sup> Так, в литературе имеются данные о получении индивидуальных хелатных комплексов 2-гетарилзамещенных 1-гидроксиимидазолов **116**, **150**, **151** (рис. 12) с медью и цинком.<sup>167</sup>

Комплексы состава лиганд–металл (2:1) были получены взаимодействием имидазольных лигандов с перхлоратом соответствующего металла. Из данных РСА следует, что 2-гетарилзамещенные 1-гидроксиимидазолы вступают во взаимодействие с ионами металла в цвиттер-ионной форме (рис. 13). При этом иминный атом азота имидазольного цикла, не участвующий в координационных взаимодействиях, протонируется.<sup>167</sup>

Авторы работы<sup>68</sup> полагают, что это происходит не во время комплексообразования, а сам лиганд существует уже в форме цвиттер-иона. В данной работе также были синтезированы комплексы 1-гидроксиимидазола **143** с цинком взаимодействием лиганда с ацетатом цинка в жидком аммиаке. Эти комплексы использо-

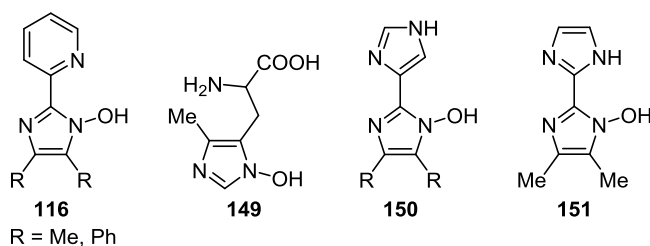


Рисунок 12. Структуры **116**, **149**–**151**.

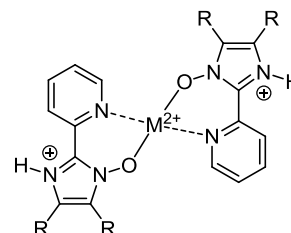


Рисунок 13. Структура комплекса лиганда **116** с ионом меди или цинка.

вались в качестве прекурсоров для получения наночастиц ZnO, но их строение не обсуждалось.<sup>68</sup>

Строение комплексов лиганда **116** с ионами переходных металлов подробно обсуждается в работах.<sup>159,160</sup> Нейтральные комплексы 1-гидроксиимидазола **116** с цинком(II) и кадмием(II) состава 2:1 получены взаимодействием ацетатов металлов с лигандом в водно-метанольном растворе в присутствии KOH в качестве депротонирующего агента.<sup>159</sup> Возможность получения цинковых комплексов различного состава показаны в работе.<sup>160</sup> Взаимодействием лиганда **116** с хлоридом цинка в водном этаноле был получен комплекс состава 1:1 и установлено, что при комплексообразовании происходит депротонирование лиганда. Только обработка комплекса 2:1 соляной кислотой приводит к протонированной форме, при этом в имидазольном цикле протонируются атомы азота и кислорода заместителя в положении 1. В работе<sup>160</sup> приводятся данные РСА протонированного комплекса лиганда **116**.

Полученные комплексы были охарактеризованы данными ИК и УФ спектроскопии, а также спектрами флуоресценции (табл. 11).<sup>159,160</sup> Смещение полос валентно-деформационных колебаний циклов в ИК спектре комплексных соединений по отношению к их положениям в спектре 1-гидроксиимидазола **116** свидетельствует о координации лиганда. Изменения в высокочастотной области ИК спектров связаны с депротонированием лиганда в процессе комплексообразования.<sup>159,160</sup> В УФ спектрах лиганда **116** и его цинкового комплекса ZnL<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O, зарегистрированных в EtOH, наблюдаются две полосы (табл. 11). При этом авторы работы<sup>159</sup> связывают bathochromное смещение максимумов поглощения комплекса, по сравнению с максимумами лиганда, с координацией депротонированной формы соединения **116** в образовавшемся комплексе. В твердом виде комплексы цинка и кадмия на основе 2-(1-гидрокси-4,5-диметил-1*H*-имидазол-2-ил)-пиридина **116** обладают яркой люминесценцией (табл. 11).

Комплексообразование с органическими акцепторами изучалось для 1-замещенных имидазол-3-оксидов.<sup>60,71,168,169</sup>

В ходе изучения взаимодействия с тетрацианэтиленом (ТЦЭ) в неводных средах<sup>168,169</sup> для 1-бутил-4,5-диметил-2-фенилимидазол-3-оксида (**152**) (рис. 14) было установлено, что образуется *n*- $\pi$ -молекулярный

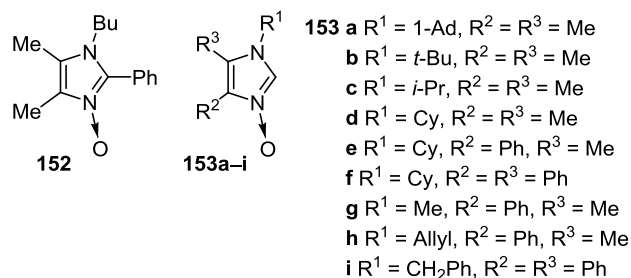


Рисунок 14. Структуры **152**, **153a-i**.

комплекс. Изучение процесса во времени показало, что наиболее стабильным является комплекс состава 1:2,<sup>169</sup> который образуется из комплекса 1:1. Авторами сделан вывод, что комплексообразование с ТЦЭ идет по атому кислорода *N*-оксидной группы.<sup>169</sup>

Реакция имидазол-3-оксидов **153** (рис. 14) с гидратом гексафторацетона при комнатной температуре в растворе дихлорметана приводит к образованию комплексов с практически количественными выходами.<sup>71</sup> В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H комплексов характерный сигнал протона Н-2 сдвинут в слабое поле по сравнению с аналогичным сигналом в спектре исходного имидазол-3-оксида (например, 8.02 м. д. в спектре комплекса против 7.86 м. д. в спектре имидазола **153a**).<sup>71</sup> Структура образующегося комплекса была определена РСА<sup>60</sup> (рис. 15).

Как оказалось, гидроксигруппы двух различных молекул гексафторацетона образуют МВС с одним атомом кислорода *N*-оксидной функции. Эти взаимодействия связывают две молекулы *N*-оксида и две молекулы гексафторацетона в centrosymmetric тетраммеры, в которых водородные связи образуют замкнутое кольцо.<sup>60</sup>

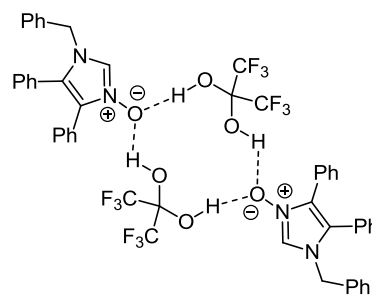


Рисунок 15. Структура комплекса соединения **153i** с гексафторацетоном.

Таблица 11. Спектральные характеристики комплексов 1-гидроксиимидазола **116**

| Соединение   | Частоты в спектре ИК, см <sup>-1</sup> |                                |                           |                          |                          |                                       | Максимумы поглощения, нм |            | Ссылки |
|--|--|--------------------------------|---------------------------|--------------------------|--------------------------|---------------------------------------|--------------------------|------------|--------|
|  | $\nu(\text{NH})+\nu(\text{OH})$        | $(\nu+\delta)_{\text{кольца}}$ | $\nu(\text{M}-\text{Cl})$ | $\nu(\text{M}-\text{O})$ | $\nu(\text{M}-\text{N})$ | УФ спектр, $\lambda$ (lg $\epsilon$ ) | Спектр флуоресценции     |            |        |
| HL·0.5H <sub>2</sub> O<br>( <b>116</b> )             | 3373, 2530, 1850                       | 1587, 1564, 1518               | –                         | –                        | –                        | 285 (3.93)<br>313 (4.18)              | –                        | 159<br>160 |        |
| ZnL <sub>2</sub> ·2H <sub>2</sub> O                  | 3375 (OH)                              | 1601, 1575, 1501               | –                         | 420, 373                 | 264                      | 301 (4.09)<br>350 (4.29)              | 482                      | 159        |        |
| CdL <sub>2</sub>                                     | –                                      | 1594, 1579, 1499               | –                         | 405, 370                 | 264                      | –                                     | 468                      | 159        |        |
| [H <sub>2</sub> L] <sub>2</sub> [ZnCl <sub>4</sub> ] | 3200–2200                              | 1591, 1572, 1536, 1498         | 300, 260                  | –                        | –                        | –                                     | 490                      | 160        |        |
| ZnLCl  | –                                      | 1608, 1593, 1567, 1512         | 341, 328                  | 458, 415                 | 270                      | –                                     | 460                      | 160        |        |



Специфичный характер водородных связей находит отражение и в ИК спектрах выделенных комплексов. Так, в ИК спектре (KBr) соединения **153a** наблюдается набор интенсивных широких полос поглощения в области 3432–2507 см<sup>-1</sup>, соответствующей ассоциированным гидроксигруппам.<sup>71</sup>

Таким образом, можно заключить, что имеющиеся методы синтеза *N*-оксидов и *N*-гидроксиимидазолов и их бензоаннелированных аналогов создают реальные возможности для расширения класса этих соединений. Многообразие способов построения гетероциклической системы *N*-оксида или *N*-гидроксиимидазола позволяет варьировать заместители в любом положении цикла. Это особенно ценно для получения соединений с практически полезными свойствами, например потенциально биологически активных веществ.

Предпринятая попытка собрать и систематизировать данные по физико-химическим свойствам и особенностям строения обсуждаемых соединений выявила их потенциал в качестве объектов фундаментальных исследований. В частности, возможность существования *N*-гидроксиимидазолов и *N*-гидроксибензиимидазолов в формах двух прототропных таутомеров открывает перспективу как для изучения собственно явления прототропной таутомерии, так и для установления связи структура–свойство в случаях потенциально биологически либо фотоактивных соединений. Участие фрагментов N–OH или N→O в построении хелатных центров делает *N*-гидроксипроизводные и *N*-оксиды имидазола интересными объектами в изучении комплексообразования.

### Список литературы

- Nikitina, G. V.; Pevzner, M. S. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1993**, 29, 127. [Химия гетероцикл. соединений **1993**, 147.]
- Grimmett, M. R. *Imidazole and Benzimidazole Synthesis*; Academic Press, 1997, 256 p.
- Grimmett, M. R. *Sci. Synth.* **2002**, 325.
- Grimmett, M. R. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*; Katritzky, A. R.; Rees, C. W., Eds.; Elsevier, 1984, vol. 4, p. 345.
- Grimmett, M. R. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*; Katritzky, A. R.; Rees, C. W., Eds.; Elsevier, 1984, vol. 4, p. 373.
- Grimmett, M. R. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*; Katritzky, A. R.; Rees, C. W., Eds.; Elsevier, 1984, vol. 4, p. 457.
- Grimmett, M. R. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*; Katritzky, A. R.; Rees, C. W.; Scriven, E. F. V., Eds.; Elsevier, 1996, vol. 3, p. 77.
- Xi, N.; Huang, Q.; Liu, L. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry III*; Katritzky, A. R.; Ramsden, C. A.; Scriven, E. F. V.; Taylor, R. J. K., Eds.; Elsevier, 2008, vol. 4, p. 143.
- Begtrup, M. *Adv. Heterocycl. Chem.* **2012**, 106, 1.
- Mlostoń, G.; Jasiński, M.; Wróblewska, A.; Heimgartner, H. *Curr. Org. Chem.* **2016**, 20, 1359.
- Allan, G. G.; Chopra, C. S.; Mattila, T. *Pestic. Sci.* **1972**, 3, 153.
- Stensbøl, T. B.; Uhlmann, P.; Morel, S.; Eriksen, B. L.; Felding, J.; Kromann, H.; Hermit, M. B.; Greenwood, J. R.; Braüner-Osborne, H.; Madsen, U.; Junager, F.; Krogsgaard-Larsen, P.; Begtrup, M.; Vedsø, P. *J. Med. Chem.* **2002**, 45, 19.
- Aguirre, G.; Boiani, M.; Cerecetto, H.; Gerpe, A.; González, M.; Sainz, Y. F.; Denicola, A.; de Ocariz, C. O.; Nogal, J. J.; Montero, D.; Escario, J. A. *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.* **2004**, 337, 259.
- da Silva, R. B.; Loback, V. B.; Salomão, K.; de Castro, S. L.; Wardell, J. L.; Wardell, S. M. S. V.; Costa, T. E. M. M.; Penido, C.; de Oliveira Henriques, M. G. M.; Carvalho, S. A.; da Silva, E. F.; Fraga, C. A. M. *Molecules* **2013**, 18, 3445.
- Richardson, M. L.; Croughton, K. A.; Matthews, C. S.; Stevens, M. F. G. *J. Med. Chem.* **2004**, 47, 4105.
- Alp, M.; Göker, H.; Ozkan, T.; Sunguroglu, A. *Arch. Pharmacol. Res.* **2014**, 37, 580.
- Bowser, T. E.; Bartlett, V. J.; Grier, M. C.; Verma, A. K.; Warchol, T.; Levy, S. B.; Alekshun, M. N. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, 17, 5652.
- Kim, O. K.; Garrity-Ryan, L. K.; Bartlett, V. J.; Grier, M. C.; Verma, A. K.; Medjanis, G.; Donatelli, J. E.; Maccone, A. B.; Tanaka, S. K.; Levy, S. B.; Alekshun, M. N. *J. Med. Chem.* **2009**, 52, 5626.
- Grier, M. C.; Garrity-Ryan, L. K.; Barlett, V. J.; Klausner, K. A.; Donovan, P. J.; Dudley, C.; Alekshun, M. N.; Tanaka, S. K.; Draper, M. P.; Levy, S. B.; Kim O. K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, 20, 3380.
- Witschel, M. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, 17, 4221.
- Dimova, D.; Iyer, P.; Vogt, M.; Totzke, F.; Kubbutat, M. H. G.; Schächtele, C.; Laufer, S.; Bajorath, J. *J. Med. Chem.* **2012**, 55, 11067.
- Takahashi, S.; Kano, H. *Chem. Pharm. Bull.* **1963**, 11, 1375.
- Allan, F. J.; Allan, G. G. *Chem. Ind.* **1964**, 1837.
- Stacy, G. W.; Wollner, T. E.; Oakes, T. R. *J. Heterocycl. Chem.* **1966**, 3, 51.
- Neadle, D. J.; Pollitt, R. J. *J. Chem. Soc. C* **1967**, 1764.
- Volkamer, K.; Zimmermann, H. W. *Chem. Ber.* **1969**, 102, 4177.
- Akagane, K.; Allan, F. J.; Allan, G. G.; Friberg, T.; Muirheartaigh, S. Ó.; Thomson, J. B. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1969**, 42, 3204.
- Chua, S. O.; Cook, M. J.; Katritzky, A. R. *J. Chem. Soc. B* **1971**, 2350.
- Schiff, W.; Stefaniak, L.; Witanowski, M.; Webb, G. A. *J. Mol. Struct.* **1986**, 140, 311.
- Witanowski, M.; Stefaniak, L. *Bull. Pol. Acad. Sci., Chem.* **1987**, 35, 305.
- Sabri, S. S.; El-Abadelah, M. M.; Yasin, H. A. *J. Heterocycl. Chem.* **1987**, 24, 165.
- Boiani, M.; Cerecetto, H.; González, M.; Piro, O. E.; Castellano, E. E. *J. Phys. Chem. A* **2004**, 108, 11241.
- Nikitina, P. A.; Kuz'mina, L. G.; Perevalov, V. P.; Tkach, I. I. *Tetrahedron* **2013**, 69, 3249.
- Nikitina, P. A.; Peregudov, A. S.; Koldaeva, T. Yu.; Kuz'mina, L. G.; Adiulin, E. I.; Tkach, I. I.; Perevalov, V. P. *Tetrahedron* **2015**, 71, 5217.
- Katritzky, A. R.; Karelson, M.; Harris, P. A. *Heterocycles* **1991**, 32, 329.
- Minkin, V. I.; Garnovskii, A. D.; Elguero, J.; Katritzky, A. R.; Denisko, O. V. *Adv. Heterocycl. Chem.* **2000**, 76, 157.
- Antonov, L. *Tautomerism: Methods and Theories*; Wiley-VCH; Weinheim, 2013, 377 p.
- da Silva, R. B.; da Silva, E. F.; Carvalho, S. A.; Fraga, C. A. M.; Wardell, S. M. S. V.; Wardell, J. L. *Z. Kristallogr.* **2014**, 229, 709.
- Katritzky, A. R.; Hall, C. D.; El-Gendy, B. E.-D. M.; Draghici, B. *J. Comput.-Aided Mol. Des.* **2010**, 24, 475.
- Diels, O. *Chem. Ber.* **1918**, 51, 965.
- Diels, O.; Salomon, C. *Chem. Ber.* **1919**, 52, 43.
- Volodarskii, L. B.; Lysak, A. N. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1967**, 3, 713. [Химия гетероцикл. соединений **1967**, 904.]
- Lettau, H. *Z. Chem.* **1970**, 10, 211.

44. Lettau, H. Z. *Chem.* **1970**, 10, 338.
45. Lettau, H. Z. *Chem.* **1970**, 10, 431.
46. Lettau, H. Z. *Chem.* **1970**, 10, 462.
47. Ertel, H.; Heubach, G. *Justus Liebig's Ann. Chem.* **1974**, 1399.
48. Ferguson, I. J.; Schofield, K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1975**, 275.
49. Bartnik, R.; Hahn, W. E.; Orłowska, B. *Rocz. Chem.* **1976**, 50, 1875.
50. Bartnik, R.; Hahn, W. E.; Mloston, G. *Rocz. Chem.* **1977**, 51, 49.
51. Lettau, H.; Nuhn, P.; Schneider, R.; Stenger, P. *Pharmazie* **1990**, 45, 830.
52. Hossbach, R.; Lettau, H.; Nuhn, P.; Schneider, R.; Stenger, R.; Stiebitz, B. *Pharmazie* **1991**, 46, 412.
53. Mlostoń, G.; Gendek, T.; Heimgartner, H. *Helv. Chim. Acta* **1998**, 81, 1585.
54. Kamitori, Y. *Heterocycles* **2000**, 53, 107.
55. Laufer, S.; Wagner, G.; Kotschenreuther, D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, 41, 2290.
56. Laufer, S. A.; Striegel, H. G.; Wagner, G. K. *J. Med. Chem.* **2002**, 45, 4695.
57. Laufer, S. A.; Wagner, G. K.; Kotschenreuther, D. A.; Albrecht, W. *J. Med. Chem.* **2003**, 46, 3230.
58. Laufer, S. A.; Zimmermann, W.; Ruff, K. J. *J. Med. Chem.* **2004**, 47, 6311.
59. Sparks, R. B.; Combs, A. P. *Org. Lett.* **2004**, 6, 2473.
60. Mlostoń, G.; Jasiński, M.; Linden, A.; Heimgartner, H. *Helv. Chim. Acta* **2006**, 89, 1304.
61. Jasiński, M.; Mlostoń, G.; Mucha, P.; Linden, A.; Heimgartner, H. *Helv. Chim. Acta*, **2007**, 90, 1765.
62. Mlostoń, G.; Mucha, P.; Urbaniak, K.; Broda, K.; Heimgartner, H. *Helv. Chim. Acta*, **2008**, 91, 232.
63. Jasiński, M.; Mlostoń, G.; Linden, A.; Heimgartner, H. *Helv. Chim. Acta*, **2008**, 91, 1916.
64. Mucha, P.; Mlostoń, G.; Jasiński, M.; Linden, A.; Heimgartner, H. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, 19, 1600.
65. Mlostoń, G.; Romański, J.; Jasiński, M.; Heimgartner, H. *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, 20, 1073.
66. Kwiatkowski, P.; Mucha, P.; Mlostoń, G.; Jurczak, J. *Synlett* **2009**, 1757.
67. Campeau, L.-C.; Stuart, D. R.; Leclerc, J.-P.; Bertrand-Laperle, M.; Villemure, E.; Sun, H. Y.; Lasserre, S.; Guimond, N.; Lecavallier, M.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 3291.
68. Padhy, A. K.; Chetia, B.; Mishra, S.; Pati, A.; Iyer, P. K. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 2751.
69. Dewang, P. M.; Kim, D.-K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, 20, 4228.
70. Mlostoń, G.; Jasiński, M. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **2010**, 75, 871.
71. Mlostoń, G.; Jasiński, M. *ARKIVOC* **2011**, (vi), 162.
72. Mlostoń, G.; Jasiński, M.; Rygielska, D.; Heimgartner, H. *Heterocycles* **2011**, 83, 765.
73. Mlostoń, G.; Jasiński, M.; Heimgartner, H. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 2542.
74. Antonova, M. M.; Baranov, V. V.; Nelyubina, Yu. V.; Kravchenko, A. N. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2014**, 50, 503. [Химия гетероцикл. соединений **2014**, 551.]
75. Antonova, M. M.; Baranov, V. V.; Nelyubina, Yu. V.; Kravchenko, A. N. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2014**, 50, 1203. [Химия гетероцикл. соединений **2014**, 1300.]
76. Rybarczyk-Pirek, A. J.; Lukomska, M.; Ejsmont, K.; Jasiński, M.; Palusiak, M. *Struct. Chem.* **2014**, 25, 979.
77. Midrier, C.; Montel, S.; Braun, R.; Haaf, K.; Willms, L.; van der Lee, A.; Volle, J.-N.; Pirat, J.-L.; Virieux, D. *RSC Adv.* **2014**, 4, 23770.
78. Никитина, П. А.; Фролова, Е. В.; Перевалов, В. П.; Ткач, И. И. *Изв. вузов. Химия и хим. технология* **2014**, 57(7), 33.
79. Gutiérrez, R. U.; Rebollar, A.; Bautista, R.; Pelayo, V.; Várgas, J. L.; Montenegro, M. M.; Espinoza-Hicks, C.; Ayala, F.; Bernal, P. M.; Carrasco, C.; Zepeda, L. G.; Delgado, F.; Tamariz, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2015**, 26, 230.
80. Wróblewska, A.; Mlostoń, G.; Heimgartner, H. *Tetrahedron: Asymmetry* **2015**, 26, 505.
81. Benzoni, K. B.; Varghese, H. T.; Panicker, C. Y.; Pradhan, K.; Tiwary, B. K.; Nanda, A. K.; Alsenoy, C. V. *Spectrochim. Acta, Part A* **2015**, 146, 307.
82. Benzoni, K. B.; Varghese, H. T.; Panicker, C. Y.; Pradhan, K.; Tiwary, B. K.; Nanda, A. K.; Alsenoy, C. V. *Spectrochim. Acta, Part A* **2015**, 151, 965.
83. Pradhan, K.; Tiwary, B. K.; Hossain, M.; Chakraborty, R.; Nanda, A. K. *RSC Adv.* **2016**, 6, 10743.
84. Nikitina, P. A.; Tkach, I. I.; Knyazhanskaya, E. S.; Gottikh, M. B.; Perevalov, V. P. *Pharm. Chem. J.* **2016**, 50, 513. [Хим.-фарм. журн. **2016**, 50(8), 16.]
85. Antonova, M. M.; Baranov, V. V.; Kravchenko, A. N. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2015**, 51, 395. [Химия гетероцикл. соединений **2015**, 51, 395.]
86. Mityanov, V. S.; Perevalov, V. P.; Tkach, I. I. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2012**, 48, 1793. [Химия гетероцикл. соединений **2012**, 1916.]
87. Mityanov, V. S.; Kuz'mina, L. G.; Perevalov, V. P.; Tkach, I. I. *Tetrahedron* **2014**, 70, 3545.
88. Mityanov, V. S.; Perevalov, V. P.; Tkach, I. I. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2015**, 50, 1534. [Химия гетероцикл. соединений **2014**, 1669.]
89. Alcázar, J.; Begtrup, M.; de la Hoz, A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1995**, 2467.
90. Alcázar, J.; Begtrup, M.; de la Hoz, A. *Heterocycles* **1996**, 43, 1465.
91. Volodarsky, L. B.; Lisack, A. N.; Koptuyug, V. A. *Tetrahedron Lett.* **1965**, 6, 1565.
92. Пуцькин, Ю. Г.; Володарский, Л. Б. *Изв. СО АН СССР. Сер. хим. наук* **1969**, 9(4), 86.
93. Володарский, Л. Б.; Витяева, Е. И. *Журн. орган. химии* **1972**, 8, 1887.
94. Amitina, S. A.; Tikhonov, A. Ya.; Grigor'ev, I. A.; Gatilov, Yu. V.; Selivanov, B. A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2009**, 45, 691. [Химия гетероцикл. соединений **2009**, 868.]
95. Selivanov, B. A.; Tikhonov, A. Ya. *Russ. Chem. Bull.* **2013**, 62, 1232. [Изв. АН, Сер. хим. **2013**, 1232.]
96. Tikhonov, A. Ya.; Selivanov, B. A.; Gatilov, Yu. V. *Tetrahedron Lett.* **2015**, 56, 159.
97. Grigor'eva, L. N.; Amitina, S. A.; Volodarskii, L. B. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1983**, 19, 1104. [Химия гетероцикл. соединений **1983**, 1387.]
98. Nikolaenkova, E. B.; Tikhonov, A. Ya.; Amitina, S. A.; Gatilov, Yu. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2014**, 50, 699. [Химия гетероцикл. соединений **2014**, 761.]
99. Cerecetto, H.; Gerpe, A.; González, M.; Sainz, Y. F.; Piro, O. E.; Castellano, E. E. *Synthesis* **2004**, 2678.
100. Sharma, A. K.; Mazumdar, S. N.; Mahajan, M. P. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 7961.
101. Sharma, A. K.; Hundal, G.; Obrai, S.; Mahajan, M. P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 615.
102. Krichevskii, É. S.; Alekseeva, L. M.; Anisimova, O. S.; Granik, V. G. *Pharm. Chem. J.* **1995**, 29, 644. [Хим.-фарм. журн. **1995**, 29(9), 50.]
103. Rusinov, V. L.; Kushnir, M. N.; Chupakhin, O. N.; Alexandrov, G. G. *Mendeleev Commun.* **1993**, 3, 213.
104. Gornostaev, L. M.; Vigant, M. V.; Kargina, O. I.; Kuznetsova, A. S.; Khalyavina, Yu. G.; Lavrikova, T. I. *Russ. J. Org. Chem.* **2013**, 49, 1354. [Журн. орган. химии **2013**, 49, 1369.]

105. Scheinbaum, M. L.; Dines, M. B. *Tetrahedron Lett.* **1971**, 12, 2205.
106. Beger, J. J. *Prakt. Chem.* **1969**, 311, 746.
107. Abramovitch, R. A.; Cue, B. W., Jr. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 1478.
108. Volodarskii, L. B.; Berman, L. S. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1970**, 6, 1180. [Химия гетероцикл. соединений **1970**, 1264.]
109. Kuhn, R.; Blau, W. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1958**, 615, 99.
110. Euler, H. V.; Hasselquist, H.; Heidenberger, O. *Ark. Kemi* **1959**, 14, 419; *Chem. Abstr.* **1960**, 54, 12156.
111. Begtrup, M.; Vedsø, P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1995**, 243.
112. Lin, Y.-S.; Liu, C.-W.; Tsai, T. Y. R. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 1859.
113. Laus, G.; Stadlwieser, J.; Klötzer, W. *Synthesis* **1989**, 773.
114. Pinto, L. F. V.; Justino, G. C.; Vieira, A. J. S. C.; Prabhakar, S.; Lobo, A. M. *ARKIVOC*, **2010**, (v), 17.
115. Eriksen, B. L.; Vedsø, P.; Morel, S.; Begtrup, M. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 12.
116. Laus, G.; Stadlwieser, J.; Klötzer, W. *Synthesis* **1990**, 795.
117. Preston, P. N.; Tennant, G. *Chem. Rev.* **1972**, 72, 627.
118. von Niementowski, St. *Chem. Ber.* **1910**, 43, 3012.
119. Medvedeva, M. M.; Pozharskii, A. F.; Kuz'menko, V. V.; Bessonov, V. V.; Tertov, B. A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1979**, 15, 166. [Химия гетероцикл. соединений **1979**, 200.]
120. Schulenberg, J. W.; Archer, S. *J. Org. Chem.* **1965**, 30, 1279.
121. Berti, C.; Colonna, M.; Greci, L.; Marchetti, L. *J. Heterocycl. Chem.* **1979**, 16, 17.
122. Navarro-Ocaña, A.; Olguin, L. F.; Luna, H.; Jiménez-Estrada, M.; Bárzana, E. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **2001**, 2754.
123. Wu, Z.; Ede, N. J.; Mathieu, M. N. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 2293.
124. Loudon, J. D.; Tennant, G. *J. Chem. Soc.* **1963**, 4268.
125. McNab, H.; Smith, D. M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1973**, 1310.
126. Machin, J.; Mackie, R. K.; McNab, H.; Reed, G. A.; Sagar, A. J. G.; Smith, D. M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1976**, 394.
127. Kamel, M. M.; Faddah, L. M. *Pharmazie*, **1978**, 33, 236.
128. Machin, J.; Smith, D. M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1979**, 1371.
129. Harvey, I. W.; McFarlane, M. D.; Moody, D. J.; Smith, D. M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1988**, 681.
130. McFarlane, M. D.; Moody, D. J.; Smith, D. M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1988**, 691.
131. Harvey, I. W.; McFarlane, M. D.; Moody, D. J.; Smith, D. M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1988**, 1939.
132. Buján de Vargas, E.; Cañas, A. I. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 767.
133. Collins Cafiero, P. A.; French, C. S.; McFarlane, M. D.; Mackie, R. K.; Smith, D. M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1997**, 1375.
134. Buján, E. I.; Cañas, A. I.; de Rossi, R. H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **2001**, 1973.
135. Gardiner, J. M.; Goss, A. D.; Majid, T.; Morley, A. D.; Pritchard, R. G.; Warren, J. E. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 7707.
136. Buján, E. I.; Salum, M. L. *J. Phys. Org. Chem.* **2006**, 19, 187.
137. Farahat, A. A.; Paliakov, E.; Kumar, A.; Barghash, A.-E. M.; Goda, F. E.; Eisa, H. M.; Wenzler, T.; Brun, R.; Liu, Y.; Wilson, W. D.; Boykin, D. W. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, 19, 2156.
138. Aboulezz, A. F.; El-Sheikh, M. J. *Egypt. J. Chem.* **1974**, 17, 517; *Chem. Abstr.* **1977**, 86, 17032d.
139. Luetzow, A. E.; Vercelotti, J. R. *J. Chem. Soc. C* **1967**, 1750.
140. Stacy, G. W.; Ettlting, B. V.; Papa, A. J. *J. Org. Chem.* **1964**, 29, 1537.
141. Marshall, R.; Smith, D. M. *J. Chem. Soc. C* **1971**, 3510.
142. Johnston, D.; Smith, D. M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1976**, 399.
143. Nazer, M. Z.; Haddadin, M. J.; Petridou, J. P.; Issidorides, C. H. *Heterocycles* **1977**, 6, 541.
144. Shiraiishi, S.; Shigemoto, T.; Ogawa, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1978**, 51, 563.
145. Shiraiishi, S.; Shigemoto, T.; Katsutu, S.; Ogawa, S. *Nippon Kagaku Kaishi* **1981**, 989; *Chem. Abstr.* **1981**, 95, 169144x.
146. Dürckheimer, W. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1972**, 756, 145.
147. Seng, F.; Ley, K. *Synthesis* **1975**, 703.
148. Liu, Z.-J.; Guo, X.-Y.; Liu, G. *Chin. Chem. Lett.* **2016**, 27, 51.
149. Hayashi, E.; Miura, Y. *Yakugaku Zasshi* **1967**, 87, 648; *Chem. Abstr.* **1967**, 67, 90775.
150. Hayashi, E.; Iijima, C. *Yakugaku Zasshi* **1962**, 82, 1093; *Chem. Abstr.* **1963**, 58, 4551.
151. Gardiner, J. M.; Procter, J. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 5109.
152. Kokare, N. D.; Nagawade, R. R.; Rane, V. P.; Shinde, D. B. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 4437.
153. Kokare, N. D.; Nagawade, R. R.; Rane, V. P.; Shinde, D. B. *Synthesis* **2007**, 766.
154. Kokare, N. D.; Shinde, D. B. *J. Heterocycl. Chem.* **2008**, 45, 981.
155. El-Faham, A.; Albericio, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 1499.
156. Matlin, S. A.; Sammes, P. G.; Upton, R. M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1979**, 2481.
157. Evans, D.; Hicks, T. A.; Williamson, W. R. N.; Dawson, W.; Meacock, S. C. R.; Kitchen, E. A. *Eur. J. Med. Chem.* **1996**, 31, 635.
158. Tatematsu, A.; Yoshizumi, H.; Hayashi, E.; Nakata, H. *Tetrahedron Lett.* **1967**, 8, 2985.
159. Bushuev, M. B.; Selivanov, B. A.; Pervukhina, N. V.; Naumov, D. Yu.; Rakhmanova, M. I.; Sheludyakova, L. A.; Tikhonov, A. Ya.; Larionov, S. V. *Russ. J. Gen. Chem.* **2012**, 82, 1859. [Журн. общ. химии **2012**, 82, 1870.]
160. Bushuev, M. B.; Selivanov, B. A.; Pervukhina, N. V.; Naumov, D. Yu.; Sheludyakova, L. A.; Rakhmanova, M. I.; Tikhonov, A. Ya.; Larionov, S. V. *J. Coord. Chem.* **2014**, 67, 611.
161. Tway, P. C.; Cline Love, L. J. *J. Phys. Chem.* **1982**, 86, 5223.
162. Степанов, Б. И. *Введение в химию и технологию органических красителей*; Химия: Москва, 1984.
163. Mlostoń, G.; Pieczonka, A. M.; Kowalczyk, E.; Linden, A.; Heimgartner, H. *Helv. Chim. Acta* **2011**, 94, 1764.
164. Pieczonka, A. M.; Mlostoń, G.; Heimgartner, H. *Helv. Chim. Acta* **2012**, 95, 404.
165. Alcázar, J.; de la Hoz, A.; Begtrup, M. *Magn. Reson. Chem.* **1998**, 36, 296.
166. Laus, G.; Kahlenberg, V. *Crystals* **2012**, 2, 1492.
167. Abuskhuna, S.; McCann, M.; Briody, J.; Devereux, M.; Kavanagh, K.; Kayal, N.; McKee, V. *Polyhedron* **2007**, 26, 4573.
168. Троилина, В. С.; Шейнкер, В. Н.; Гарновский, А. Д.; Осипов, О. А. *Журн. физ. химии* **1976**, 50, 2439.
169. Троилина, В. С.; Шейнкер, В. Н.; Гарновский, А. Д. *Изв. Сев.-Кавказ. науч. центра высш. школы. Сер. естеств. наук* **1976**, 71; *Chem. Abstr.* **1977**, 87, 200582z; *РЖХим.* **1977**, 21Б1497.