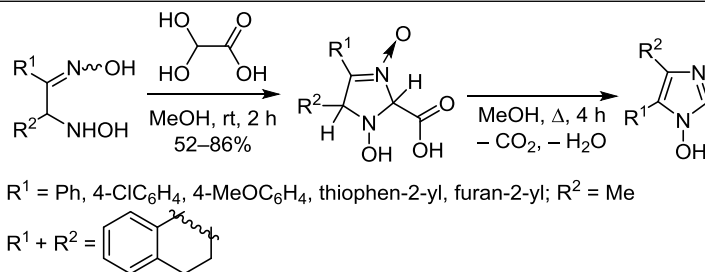


Получение 2-незамещенных 5-арил(гетарил)-1-гидрокси-1*H*-имидазолов из 3-оксидов 4-арил(гетарил)-1-гидрокси-2,5-дигидро-1*H*-имидазол-2-карбоновых кислот

Елена Б. Николаенкова¹, Станислав Ю. Грищенко¹,
Татьяна В. Рыбалова¹, Алексей Я. Тихонов^{1*}

¹ Новосибирский институт органической химии им. Н. Н. Ворожцова СО РАН,
пр. Академика Лаврентьева, 9, Новосибирск 630090, Россия
e-mail: alyatikh@nioch.nsc.ru

Поступило 18.04.2023
Принято после доработки 19.09.2023



В результате взаимодействия гидроксилминогруппы алкилароматических 1-гидроксиамино-2-оксидов с гидратом глиоксиловой кислоты получены 3-оксиды 4-арил(гетарил)-1-гидрокси-2,5-дигидро-1*H*-имидазол-2-карбоновых кислот, которые при нагревании превращаются в 5-арил(гетарил)-1-гидрокси-1*H*-имидазолы с атомом водорода в положении 2 гетероцикла.

Ключевые слова: гидроксилминооксиды, 1-гидрокси-2,5-дигидро-1*H*-имидазол-3-оксиды, 1-гидрокси-1*H*-имидазолы, глиоксиловая кислота.

Данные о 1-гидрокси-1*H*-имидазолах (или таутомерных им *N*-оксидах имидазола) с атомом водорода в положении 2 имидазольного цикла ограничены, так как в условиях реакции их получения в ряде случаев они перегруппировываются в соответствующие имидазолы.^{1,2} Наличие в положении 4 имидазольного цикла заместителей, способных к образованию внутримолекулярной водородной связи, позволяет получать 2-незамещенные 1-гидрокси-1*H*-имидазолы.^{1,3} 2-Незамещенные 1*H*-имидазолы, как и их производные (*N*-алкил- и *N*-замещенные *N*-оксиды), являются исходными соединениями для синтеза новых производных с участием атома С-2 имидазольного цикла.^{4–12} Так, взаимодействие 1-замещенных имидазолов с электронодефицитными ацетиленами приводит преимущественно к функциональным производным по положению С-2 имидазольного цикла.⁵ 2-Дифторметилпроизводные имидазолов образуются при взаимодействии с триметил(трифторметил)силаном.¹² Простой и эффективный метод функционализации 2-незамещенных *N*-оксидов имидазола по положению С-2 происходит при их взаимодействии с этилцианоацетатом, малонитри-

лом,⁶ альдегидами и СН-кислотами,⁷ глиоксалями и СН-кислотами.¹⁰ Разработан новый подход получения полифункциональных производных изоксазол-5-она, содержащих имидазольный фрагмент, с использованием 2-незамещенных *N*-оксидов имидазола.¹¹ На основе 2-незамещенных *N*-оксидов имидазола получены соответствующие 2-хлорпроизводные имидазолов.⁸ 1,2-Гидроксиаминооксиды с гидроксилминогруппой у третичного атома углерода взаимодействуют с пировиноградной и глиоксиловой кислотами с образованием 3-оксидов 1-гидрокси-2,5-дигидро-1*H*-имидазол-2-карбоновых кислот **1** (рис. 1), которые обладают антигипертензивной активностью.¹³

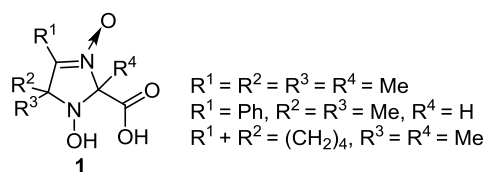


Рисунок 1. 3-Оксиды 1-гидрокси-2,5-дигидро-1*H*-имидазол-2-карбоновых кислот **1**.

Схема 1

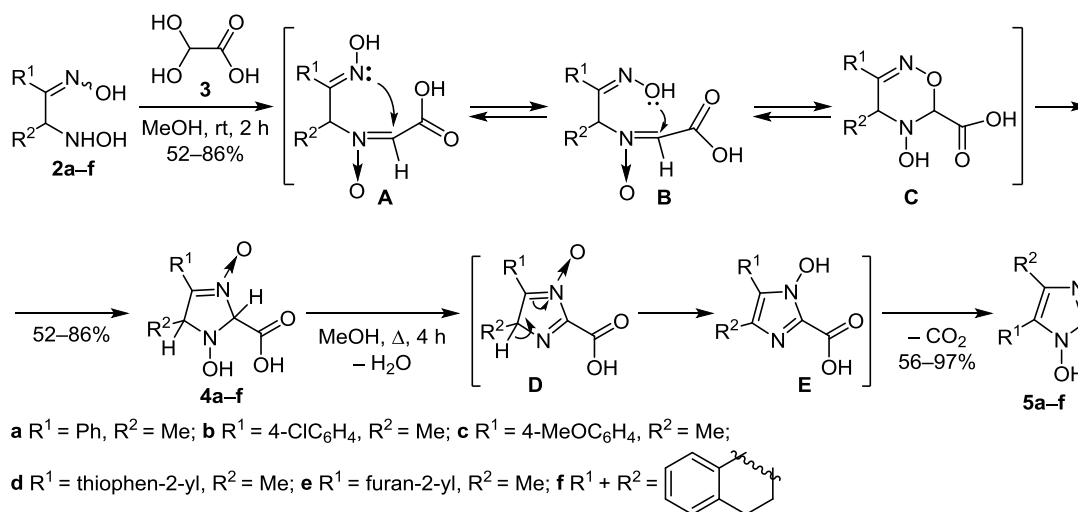
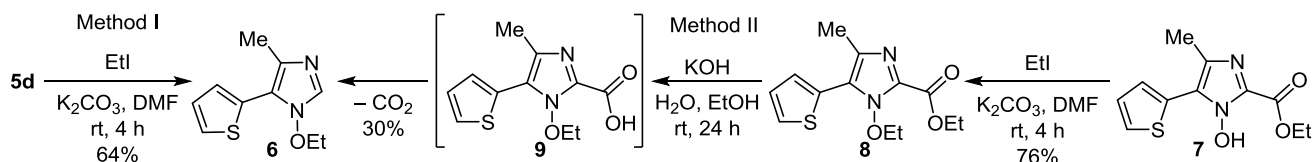


Схема 2



Известно, что при взаимодействии 1,2-гидроксиаминооксимов с гидроксиламиногруппой у вторичного атома углерода с этиловым эфиром глиоксиловой кислоты образуются этиловые эфиры 1-гидрокси-1*H*-имидазол-2-карбоновых кислот, при этом соответствующие эфиры 3-оксидов 1-гидрокси-2,5-дигидро-1*H*-имидазол-2-карбоновых кислот рассматриваются как промежуточные соединения.¹⁴

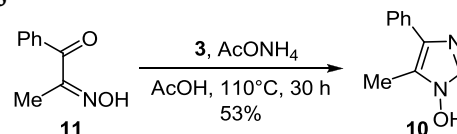
В настоящей работе взаимодействием алкилароматических 1,2-гидроксиаминооксимов **2a–f** с гидроксиламиногруппой у вторичного атома углерода с гидратом глиоксиловой кислоты **3** получены 3-оксиды 1-гидрокси-2,5-дигидро-1*H*-имидазол-2-карбоновых кислот **4a–f** с выходами 52–86%, при этом конфигурация оксимной группы в исходных 1,2-гидроксиаминооксимах **2a–f** (*син*, *анти* или их смесь) не имеет значения. Предполагается, что первоначально образуются нитроны с *анти*- и *син*-конfigurацией оксимной группы **A** и **B**, которые превращаются в 2,5-дигидро-1*H*-имидазолы **4** (схема 1). Нитроны **B** с *син*-конfigurацией оксимной группы (для соединений **2a–c,f**) могут находиться в обратимом таутомерном равновесии с оксадиразином **C**.¹⁵ Полученные 2,5-дигидро-1*H*-имидазолы **4a–c,f** с арильными заместителями оказались более устойчивыми соединениями, а производные **4d,e** с тиенильным и фурильным заместителями – более чувствительными к нагреванию, поэтому при их выделении отгонку растворителя проводили при пониженном давлении без нагревания. При нагревании растворов 2,5-дигидро-1*H*-имидазолов **4a–f** в MeOH они легко дегидратируются и декарбоксилируются с образованием 5-арил(гетарил)-1-гидрокси-1*H*-имидазолов **5a–f** с атомом водорода в положении 2 имидазола (схема 1). При выдерживании при комнатной температуре 2,5-дигидро-1*H*-имидазолы **4a–f** постепенно

превращаются в имидазолы **5a–f**. Поэтому, кроме предполагаемых диастереоизомеров, в спектрах ЯМР ¹H полученных соединений **4a–f**, наблюдались также сигналы, которые можно отнести как к нитронам, оксадиразинам **B**, **C**, так и к сигналам соединений **5a–f**.

В результате реакции соединения **5d** с иодэтаном получили 1-этоксиимидазол **6**. Это же соединение **6** было получено из соединения **7**¹⁴ в ходе реакции с иодэтаном с последующим основным гидролизом сложноэфирной группы соединения **8** через промежуточное образование имидазол-2-карбоновой кислоты **9** и ее декарбоксилирование (схема 2). Полученный результат позволил определить положение заместителей R¹ и R² в соединениях **5a–f**, а также установить, что превращение 3-оксидов 1-гидрокси-2,5-дигидро-1*H*-имидазол-2-карбоновых кислот **4a–f** в 1-гидрокси-1*H*-имидазолы **5a–f** проходит хемоселективно.

Положение заместителей в имидазольном цикле соединений **5a–f** и хемоселективность реакции подтверждается получением имидазола **10** в результате реакции монооксима **11** с гидратом глиоксиловой кислоты **3** в присутствии ацетата аммония, при этом образования промежуточной 1-гидрокси-1*H*-имидазол-2-карбоновой кислоты не наблюдалось (схема 3).

Схема 3



Молекулярная структура соединения **5c** была установлена методом рентгенструктурного анализа (рис. 2), из которого следует, что соединение **5c** существует в *N*-гидроксиформе.

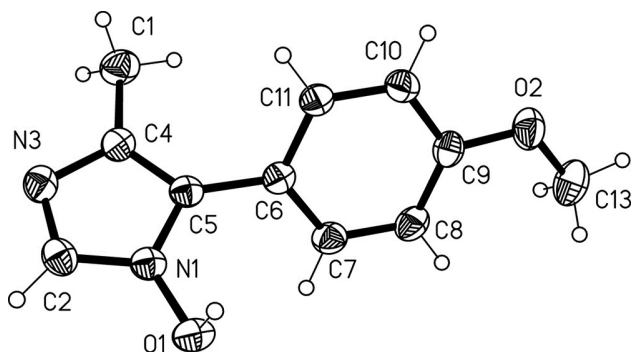
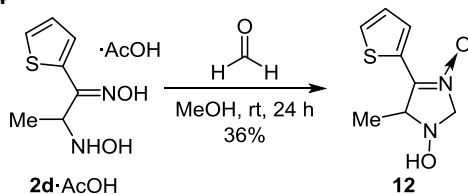


Рисунок 2. Молекулярная структура соединения **5c** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 30% вероятностью.

В ИК спектрах 2,5-дигидро-1*H*-имидазолов **4a–f** регистрируется интенсивная полоса валентных колебаний группы CO₂H в области 1716–1753 см⁻¹, а в УФ спектре – максимум при 286–304 нм. В спектрах ЯМР ¹³C соединений **4a–e** химический сдвиг сигнала C=O регистрируется в области 166.9–167.3 м. д., а в спектрах ЯМР ¹H наблюдается сигнал протона Н-5 в виде квартета в области 4.61–4.90 м. д. и сигнал метильных протонов в виде дублета в области 1.34–1.44 м. д.

Наиболее вероятным механизмом превращения 2,5-дигидро-1*H*-имидазолов **4** в 1-гидроксиимидазолы **5**, является первоначальное отщепление воды с участием протона в положении С-2 гетероцикла и группы 1-ОН с образованием 4*H*-имидазолов **D**. Изомеризация приводит к 1-гидрокси-1*H*-имидазол-2-карбоновым кислотам **E**, а их последующее декарбоксилирование дает 1-гидроксиимидазолы **5** с заместителем R¹ в положении С-5 гетероцикла (схема 1). Возможный механизм протекания реакции с первоначальным декарбоксилированием и с образованием 2,5-дигидро-1*H*-имидазол-3-оксидов был исключен, основываясь на результате реакции 1,2-гидроксиаминоксима **2d** с формальдегидом. Так, в ходе данной реакции полученный 5-метил-4-(тиофен-2-ил)-2,5-дигидро-1*H*-имидазол-3-оксид **12** является устойчивым соединением и не претерпевает дегидроксилирования даже при длительном кипячении в MeOH (схема 4).

Схема 4



Таким образом, показано, что взаимодействие алкилароматических 1,2-гидроксиаминоксимов с гидроксил-аминогруппой у вторичного атома углерода с гидратом глиоксиловой кислоты приводит к образованию 3-оксидов 4-арил(гетарил)-1-гидрокси-2,5-дигидро-1*H*-имидазол-2-карбоновых кислот, которые при нагревании хемоселективно превращаются в 5-арил(гетарил)-1-гидрокси-

имидазолы с атомом водорода в положении 2 имидазола. 2-Незамещенные 1-гидроксиимидазолы представляют интерес для получения новых функциональных производных имидазола.

Экспериментальная часть

ИК спектры зарегистрированы на приборе Bruker Vektor 22 в таблетках KBr, УФ спектры – на спектрофотометре Hewlett Packard 8453 в EtOH. Спектры ЯМР ¹H, ¹³C зарегистрированы в растворах CDCl₃ или DMSO-*d*₆ на спектрометрах Bruker AV-300 (300 МГц для ядер ¹H), Bruker AV-400 (400 и 101 МГц для ядер ¹H и ¹³C) и Bruker DRX-500 (500 и 126 МГц для ядер ¹H и ¹³C). Химические сдвиги приведены относительно остаточных сигналов растворителей CDCl₃ (7.24 м. д. для ядер ¹H и 76.9 м. д. для ядер ¹³C) и DMSO-*d*₆ (2.50 м. д. для ядер ¹H и 39.5 м. д. для ядер ¹³C). Температуры плавления определены на приборе Mettler Toledo FP-900. Масс-спектры высокого разрешения записаны на приборе Thermo Electron Corporation DFS (энергия ионизирующих электронов 70 эВ, прямой ввод образцов, температура источника ионов 95°C (соединение **6**) и 220°C (соединение **10**)). Элементный анализ выполнен на CHNS-анализаторе Euro EA3000. Содержание Cl определено меркуриметрическим методом. Контроль за ходом реакций осуществлен методом ТСХ на пластинах Sorbfil ПТСХ-АФ-А-УФ, элюент CHCl₃ и CHCl₃–MeOH, 10:1.

Исходные гидроксиаминоксимы **2a,d–f** получены по известным методикам,^{14,15} соединение **2b** описано в работе,¹⁵ соединение **2c** – в работе.¹⁴

Синтез 3-оксидов 2,5-дигидро-1*H*-имидазол-2-карбоновых кислот **4a–f** (общая методика). Суспензию 1 ммоль *E*- или *Z*-изомера гидроксиаминоксима **2a–c,f** или ацетата гидроксиаминоксима **2d,e** нагревают до полного растворения в 7 мл MeOH, полученный раствор охлаждают до комнатной температуры и добавляют 1 ммоль гидрата глиоксиловой кислоты **3**. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч, образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают MeOH, сушат. Если осадок не образуется (в случае соединений **4b,c**), растворитель отгоняют при пониженном давлении, к полученному остатку добавляют 10 мл EtOAc. Полученный в результате осадок отфильтровывают, промывают EtOAc, сушат. При выделении дополнительного количества соединений **4d,e** растворитель отгоняют при пониженном давлении без нагревания.

3-Оксид 1-гидрокси-5-метил-4-фенил-2,5-дигидро-1*H*-имидазол-2-карбоновой кислоты (4a**)**. Выход 200 мг (85%), белый порошок, т. пл. 116–117°C. ИК спектр, ν, см⁻¹: 1738 (CO₂H), 1643, 1581, 1450, 1383, 1360, 1327, 1294, 1250, 1230, 1182, 1130, 1047, 1026, 1005, 972, 918, 845, 775, 746, 688, 660, 615. УФ спектр, λ_{max}, нм (lg ε): 225 (3.93), 293 (4.18). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-*d*₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 1.36 (3H, д, *J* = 7.4, CH₃); 4.90 (1H, к, *J* = 7.4, Н-5); 5.25 (1H, с, Н-2); 7.51–7.52 (3H, м, Н Ph); 8.35–8.37 (2H, м, Н Ph); 10.07 (1H, уш. с, OH). Спектр ЯМР ¹³C (126 МГц, DMSO-*d*₆), δ, м. д.: 18.0 (CH₃); 73.0; 98.9; 127.3;

128.1; 128.7 (2С); 128.9 (2С); 139.1; 167.3 (C=O). Найдено, %: С 56.00; Н 5.22; N 11.87. C₁₁H₁₂N₂O₄. Вычислено, %: С 55.93; Н 5.12; N 11.86.

3-Оксид 1-гидрокси-5-метил-4-(4-хлорфенил)-2,5-дигидро-1H-имидазол-2-карбоновой кислоты (4b). Выход 220 мг (81%), белый порошок, т. пл. 128–129°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1716 (CO₂H), 1626, 1595, 1489, 1450, 1406, 1360, 1325, 1302, 1248, 1190, 1171, 1126, 1095, 1043, 1012, 987, 974, 883, 833, 750. УФ спектр, λ_{\max} , нм (lg ϵ): 228 (3.91), 295 (4.12). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ , м. д. (*J*, Гц): 1.34 (3H, д, *J* = 7.2, 5-CH₃); 4.90 (1H, к, *J* = 7.2, H-5); 5.26 (1H, с, H-2); 7.59 (2H, д, *J* = 8.7, H Ph); 8.40 (2H, д, *J* = 8.7, H Ph); 10.08 (1H, уш. с, OH); 13.48 (1H, уш. с, OH). Спектр ЯМР ¹³C (126 МГц, ДМСО-*d*₆), δ , м. д.: 17.6 (CH₃); 72.6; 98.8; 125.9; 128.5 (2С); 130.4 (2С); 134.6; 138.1; 167.1 (C=O). Найдено, %: С 48.61; Н 4.02; Cl 12.89; N 10.44. C₁₁H₁₁ClN₂O₄. Вычислено, %: С 48.81; Н 4.10; Cl 13.10; N 10.35.

3-Оксид 1-гидрокси-5-метил-4-(4-метоксифенил)-2,5-дигидро-1H-имидазол-2-карбоновой кислоты (4c). Выход 215 мг (81%), белый порошок, т. пл. 118–119°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1728 (CO₂H), 1641, 1606, 1566, 1514, 1458, 1427, 1381, 1360, 1344, 1300, 1265, 1248, 1178, 1132, 1022, 1001, 968, 918, 835, 810, 775, 750, 731, 694. УФ спектр, λ_{\max} , нм (lg ϵ): 228 (3.96), 254 (3.73), 306 (4.28). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ , м. д. (*J*, Гц): 1.34 (3H, д, *J* = 7.2, CH₃); 3.83 (3H, с, OCH₃); 4.85 (1H, к, *J* = 7.2, H-5); 5.19 (1H, с, H-2); 7.06 (2H, д, *J* = 8.8, H Ph); 8.35 (2H, д, *J* = 8.8, H Ph); 10.03 (1H, уш. с, OH); 12.55 (1H, уш. с, OH). Спектр ЯМР ¹³C (126 МГц, ДМСО-*d*₆), δ , м. д.: 17.9 (CH₃); 55.3 (OCH₃); 72.7; 97.7; 114.0 (2С); 119.5; 129.1 (2С); 139.0; 160.6; 167.1 (C=O). Найдено, %: С 54.60; Н 5.02; N 10.64. C₁₂H₁₄N₂O₅. Вычислено, %: С 54.13; Н 5.30; N 10.52.

3-Оксид 1-гидрокси-5-метил-4-(тиофен-2-ил)-2,5-дигидро-1H-имидазол-2-карбоновой кислоты (4d). Выход 125 мг (52%), белый порошок, т. пл. 120–121°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1842, 1753 (CO₂H), 1657, 1597, 1502, 1450, 1421, 1373, 1327, 1290, 1248, 1186, 1111, 1082, 1063, 1024, 1007, 974, 939, 908, 852, 839, 779, 746, 733, 704, 675. УФ спектр, λ_{\max} , нм (lg ϵ): 222 (3.79), 316 (3.96). Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, ДМСО-*d*₆), δ , м. д. (*J*, Гц): 1.44 (3H, д, *J* = 7.0, 5-CH₃); 4.80 (1H, к, *J* = 7.0, H-5); 5.26 (1H, с, H-2); 7.26 (1H, д, *J* = 4.6, *J* = 3.7, H тиофен); 7.66 (1H, д, *J* = 3.7, H тиофен); 7.82 (1H, д, *J* = 4.6, H тиофен); 10.09 (1H, уш. с, OH). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, ДМСО-*d*₆), δ , м. д.: 18.5 (CH₃); 73.1; 96.3; 127.7; 127.8; 130.2; 130.6; 139.0; 167.2 (C=O). Найдено, %: С 44.81; Н 4.15; N 11.59; S 13.30. C₉H₁₀N₂O₄S. Вычислено, %: С 44.62; Н 4.16; N 11.56; S 13.24.

3-Оксид 1-гидрокси-5-метил-4-(фуран-2-ил)-2,5-дигидро-1H-имидазол-2-карбоновой кислоты (4e). Выход 190 мг (84%), белый порошок, т. пл. 122–123°C (с разл.). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1753 (CO₂H), 1649, 1614, 1560, 1514, 1477, 1452, 1402, 1387, 1317, 1298, 1248, 1227, 1190, 1159, 1134, 1072, 1047, 1005, 976, 924, 883, 839, 771, 746, 704, 675, 592. УФ спектр, λ_{\max} , нм (lg ϵ): 304 (4.21). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ , м. д. (*J*, Гц): 1.44 (3H, д, *J* = 7.1, 5-CH₃); 4.61 (1H, к, *J* = 7.1,

H-5); 5.21 (1H, с, H-2); 6.77 (1H, с, H фуран); 7.72 (1H, д, *J* = 2.5, H фуран); 7.93 (1H, с, H фуран); 10.01 (1H, уш. с, OH); 13.69 (1H, уш. с, OH). Спектр ЯМР ¹³C (126 МГц, ДМСО-*d*₆), δ , м. д.: 17.8 (CH₃); 71.6; 96.5; 112.5; 114.3; 132.8; 143.5; 145.0; 166.9 (C=O). Найдено, %: С 48.02; Н 4.22; N 12.10. C₉H₁₀N₂O₅. Вычислено, %: С 47.79; Н 4.46; N 12.39.

1-Оксид 3-гидрокси-3,3а,4,5-тетрагидро-2H-нафто-[1,2-*d*]имидазол-2-карбоновой кислоты (4f). Выход 160 мг (65%), кремоватый порошок, т. пл. 131–132°C (с разл.). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1730 (CO₂H), 1599, 1471, 1456, 1432, 1371, 1311, 1284, 1269, 1228, 1209, 1186, 1159, 1120, 1089, 1028, 995, 955, 839, 771, 748, 687, 671. УФ спектр, λ_{\max} , нм (lg ϵ): 240 (3.90), 258 (3.92), 292 (3.93). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ , м. д. (*J*, Гц): 1.85–2.06 (1H, м, CH₂); 2.06–2.23 (1H, м, CH₂); 2.93–3.03 (2H, м, CH₂); 4.54–4.57 (1H, м, H-5); 5.13 (1H, с, H-2); 7.33–7.36 (2H, м, H Ar); 7.40 (1H, д, *J* = 7.4, H Ar); 8.99 (1H, д, *J* = 7.4, H Ar); 9.27 (1H, уш. с, OH); 13.72 (1H, уш. с, OH). Спектр ЯМР ¹³C (101 МГц, ДМСО-*d*₆), δ , м. д.: 27.7 (CH₂); 28.2 (CH₂); 68.7; 92.2; 124.8; 125.5; 126.5; 128.7; 130.7; 138.8 (2С); 165.7 (C=O). Найдено, %: С 57.00; Н 4.94; N 10.72. C₁₂H₁₂N₂O₄·0.5CH₃OH. Вычислено, %: С 56.82; Н 5.34; N 10.60.

Синтез 1-гидроксиимидазолов 5a–f (общая методика). Раствор 1 ммоль 3-оксида 3-имидазолин-2-карбоновой кислоты **4a–f** в 15 мл MeOH кипятят в течение 4 ч. Растворитель отгоняют при пониженном давлении, остаток обрабатывают Et₂O, образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают Et₂O, сушат. Если осадок не образуется (соединения **5d,f**), остаток хроматографируют на колонке с SiO₂, элюент CHCl₃–MeOH, 5:1. Полученные соединения **5a–f** перекристаллизовывают из EtOAc или смеси EtOAc–EtOH.

4-Метил-5-фенил-1H-имидазол-1-ол (5a). Выход 170 мг (97%), белый порошок, т. пл. 163–164°C (с разл., EtOAc–EtOH). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1605, 1579, 1529, 1493, 1443, 1412, 1379, 1352, 1290, 1244, 1194, 1119, 1070, 1038, 1022, 976, 949, 912, 841, 789, 752, 696, 629, 613, 594, 557. УФ спектр, λ_{\max} , нм (lg ϵ): 224 (4.13), 249 (3.94). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ , м. д.: 2.16 (3H, с, CH₃); 7.29–7.35 (1H, м, H Ph); 7.44–7.50 (4H, м, H Ph); 7.72 (1H, с, H-2); 11.91 (1H, уш. с, OH). Спектр ЯМР ¹³C (126 МГц, ДМСО-*d*₆), δ , м. д.: 14.3 (CH₃); 125.0; 127.2; 128.6 (2С); 128.8 (2С); 129.2; 130.2; 131.3. Найдено, %: С 68.76; Н 5.86; N 15.80. C₁₀H₁₀N₂O. Вычислено, %: С 68.95; Н 5.79; N 16.08.

4-Метил-5-(4-хлорфенил)-1H-имидазол-1-ол (5b). Выход 200 мг (95%), белый порошок, т. пл. 179–180°C (EtOAc). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1605, 1556, 1521, 1487, 1444, 1400, 1348, 1311, 1294, 1250, 1092, 1038, 1012, 978, 831, 781, 760, 741, 714, 621. УФ спектр, λ_{\max} , нм (lg ϵ): 227 (4.16), 258 (4.08). Спектр ЯМР ¹H (300 МГц, CDCl₃ + ДМСО-*d*₆), δ , м. д. (*J*, Гц): 2.15 (3H, с, CH₃); 7.29 (2H, д, *J* = 8.2, H Ph); 7.38 (2H, д, *J* = 8.2, H Ph); 7.47 (1H, с, H-2). Спектр ЯМР ¹³C (126 МГц, ДМСО-*d*₆), δ , м. д.: 13.8 (CH₃); 124.3; 127.5; 128.3 (2С); 129.6; 130.0 (2С); 130.2; 132.3. Найдено, %: С 57.26; Н 4.16; Cl 17.14; N 13.18. C₁₀H₉ClN₂O. Вычислено, %: С 57.57; Н 4.35; Cl 16.99; N 13.43.

4-Метил-5-(4-метоксифенил)-1*H*-имидазол-1-ол (5c).

Выход 194 мг (95%), белые кристаллы, т. пл. 174–175°C (EtOAc–EtOH). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1616, 1589, 1570, 1510, 1466, 1443, 1348, 1292, 1252, 1176, 1111, 1043, 1022, 1005, 984, 933, 835, 816, 796, 756, 723, 688, 646, 619, 582, 561. УФ спектр, λ_{max} , нм ($\lg \epsilon$): 232 (4.16), 251 (4.12). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 2.04 (3H, с, CH_3); 3.79 (3H, с, OCH_3); 6.90 (2H, д, $J = 8.8$, Н Ph); 7.26 (1H, с, Н-2); 7.39 (2H, д, $J = 8.8$, Н Ph); 10.09 (1H, уш. с, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, $\text{DMCO-}d_6$), δ , м. д.: 13.8 (CH_3); 55.1 (OCH_3); 113.8 (2C); 121.1; 124.7; 128.8; 129.9 (2C); 130.3; 158.4. Найдено, %: С 64.43; Н 5.96; N 13.91. $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: С 64.69; Н 5.92; N 13.72.

4-Метил-5-(тиофен-2-ил)-1*H*-имидазол-1-ол (5d).

Выход 151 мг (84%), белый порошок, т. пл. 146–147°C (с разл.). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1612, 1564, 1539, 1516, 1443, 1404, 1389, 1350, 1325, 1282, 1248, 1217, 1186, 1134, 1076, 1020, 976, 955, 924, 847, 783, 760, 733, 700, 656, 619, 607. УФ спектр, λ_{max} , нм ($\lg \epsilon$): 233 (4.01), 282 (4.03). Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, $\text{DMCO-}d_6$), δ , м. д. (J , Гц): 2.25 (3H, с, CH_3); 7.12 (1H, д, $J = 4.8$, $J = 3.4$, Н тиофен); 7.29 (1H, д, $J = 3.4$, Н тиофен); 7.53 (1H, д, $J = 4.8$, Н тиофен); 7.80 (1H, с, Н-2). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, $\text{DMCO-}d_6$), δ , м. д.: 14.4 (CH_3); 120.5; 124.7; 125.3; 127.0; 128.8; 129.6; 130.1. Найдено, %: С 53.65; Н 4.56; N 15.18; S 17.27. $\text{C}_8\text{H}_8\text{N}_2\text{OS}$. Вычислено, %: С 53.32; Н 4.47; N 15.54; S 17.79.

4-Метил-5-(фуран-2-ил)-1*H*-имидазол-1-ол (5e).

Выход 140 мг (85%), белый порошок, т. пл. 143–144°C (EtOAc). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1632, 1564, 1533, 1477, 1448, 1419, 1369, 1346, 1326, 1298, 1246, 1219, 1157, 1092, 1045, 1003, 980, 945, 901, 883, 808, 775, 750, 735, 615, 592. УФ спектр, λ_{max} , нм ($\lg \epsilon$): 229 (4.13), 265 (4.18), 270 (4.17). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 2.25 (3H, с, CH_3); 6.42 (1H, уш. с, Н фуран); 6.86 (1H, д, $J = 2.9$, Н фуран); 7.38–7.42 (2H, м, Н-2, Н фуран); 11.04 (1H, уш. с, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, $\text{DMCO-}d_6$), δ , м. д.: 14.1 (CH_3); 106.8; 111.2; 117.6; 130.1; 131.5; 142.0; 143.8. Найдено, %: С 58.27; Н 4.74; N 16.76. $\text{C}_8\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: С 58.53; Н 4.91; N 17.06.

4,5-Дигидро-1*H*-нафто[1,2-*d*]имидазол-1-ол (5f).

Выход 104 мг (56%), кремоватый порошок, т. пл. 217–218°C (с разл., EtOH). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1628, 1612, 1593, 1556, 1533, 1500, 1443, 1412, 1363, 1324, 1279, 1246, 1225, 1169, 1153, 1103, 1051, 1036, 1014, 943, 889, 868, 760, 725, 685, 621. УФ спектр, λ_{max} , нм ($\lg \epsilon$): 276 (4.06). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{CDCl}_3 + \text{DMCO-}d_6$), δ , м. д. (J , Гц): 2.65 (2H, т, $J = 7.8$, CH_2); 2.91 (2H, т, $J = 7.8$, CH_2); 7.07 (1H, д, т, $J = 7.4$, $J = 1.2$, Н Ar); 7.15–7.20 (2H, м, Н Ar); 7.64 (1H, с, Н-2); 7.77 (1H, д, $J = 7.4$, Н Ar); 11.97 (1H, уш. с, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, $\text{CDCl}_3 + \text{DMCO-}d_6$), δ , м. д.: 22.6 (CH_2); 29.5 (CH_2); 120.1; 122.3 (уш.); 125.8; 126.4; 127.0; 128.0; 132.2 (уш.); 134.0; 134.1 (уш.). Найдено, %: С 70.90; Н 5.57; N 15.02. $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}$. Вычислено, %: С 70.95; Н 5.41; N 15.04.

4-Метил-5-(тиофен-2-ил)-1-этокси-1*H*-имидазол (6).

Метод I. К раствору 0.35 г (1.94 ммоль) соединения 5d

в 8 мл ДМФА при перемешивании добавляют 0.322 г (2.33 ммоль) K_2CO_3 и 0.17 мл (2.14 ммоль) иодэтана, выдерживают в течение 4 ч, выливают в H_2O , экстрагируют EtOAc. Раствор EtOAc сушат MgSO_4 , упаривают и остаток хроматографируют на колонке с SiO_2 (элюент CHCl_3). Выход 0.258 г (64%), масло. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1578, 1443, 1394, 1240, 1032, 1019, 849, 700. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.33 (3H, т, $J = 7.0$, CH_3); 2.38 (3H, с, CH_3); 4.10 (2H, к, $J = 7.0$, CH_2); 7.13 (1H, т, $J = 4.3$, Н тиофен); 7.25–7.28 (1H, м, Н тиофен); 7.37 (1H, д, $J = 5.0$, Н тиофен); 7.60 (1H, с, Н-2). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 13.2 (CH_3); 14.8 (CH_3); 76.1 (CH_2); 119.0; 125.2; 125.4; 127.1; 129.3; 130.5; 132.5. Найдено, %: N 12.43; S 14.78. $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{OS} \cdot \text{H}_2\text{O}$. Вычислено, %: N 12.38; S 14.17. Найдено, m/z : 208.0659 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{OS}$. Вычислено, m/z : 206.0665.

Метод II. К раствору 0.84 г (3.0 ммоль) соединения 8 в 20 мл EtOH добавляют раствор 0.20 г (3.6 ммоль) KOH в 25 мл H_2O , выдерживают в течение 24 ч и при перемешивании прикапывают 5% раствор HCl до pH 4. Реакционную смесь упаривают, экстрагируют EtOAc. Раствор EtOAc промывают H_2O , сушат MgSO_4 , упаривают и полученный остаток хроматографируют на колонке с SiO_2 (элюент CHCl_3 –EtOH, 50:1). Выход 0.203 г (30%).

Этил-4-метил-5-(тиофен-2-ил)-1-этокси-1*H*-имидазол-2-карбоксилат (8).

К раствору 0.566 г (2.24 ммоль) соединения 7¹⁴ в 8 мл ДМФА при перемешивании добавляют 0.34 г (2.47 ммоль) K_2CO_3 и 0.37 г (2.35 ммоль) иодэтана, выдерживают в течение 4 ч, выливают в H_2O , экстрагируют EtOAc. Раствор EtOAc сушат MgSO_4 , упаривают и остаток хроматографируют на колонке с SiO_2 (элюент CHCl_3). Выход 0.481 г (76%), маслообразное вещество. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1716, 1468, 1255, 1201, 1078, 1018, 849, 704. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.38 (3H, т, $J = 7.0$, CH_3); 1.43 (3H, т, $J = 7.1$, CH_3); 2.43 (3H, с, CH_3); 4.24 (2H, к, $J = 7.0$, CH_2); 4.45 (2H, к, $J = 7.1$, CH_2); 7.15 (1H, д, д, $J = 5.1$, $J = 3.7$, Н тиофен); 7.39 (1H, д, д, $J = 3.7$, $J = 1.1$, Н тиофен); 7.44 (1H, д, д, $J = 5.1$, $J = 1.1$, Н тиофен). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 13.1 (CH_3); 14.3 (CH_3); 15.3 (CH_3); 61.5 (CH_2); 75.9 (CH_2); 124.1; 126.6; 126.9; 127.3; 128.0; 129.9; 133.2; 157.1. Найдено, %: С 55.69; Н 5.83; N 9.64; S 11.61. $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: С 55.70; Н 5.75; N 9.99; S 11.44.

5-Метил-4-фенил-1*H*-имидазол-1-ол (10).

Смесь 0.163 г (1 ммоль) кетооксима 11, 0.09 г (1 ммоль) гидрата глиоксиловой кислоты 3 и 0.193 г (2.5 ммоль) NH_4OAc в 5 мл AcOH при перемешивании нагревают при 110°C в течение 30 ч. Растворитель отгоняют при пониженном давлении, остаток хроматографируют на колонке с SiO_2 , элюент CHCl_3 и CHCl_3 –MeOH, 5:1. Выход 93 мг (53%), бежевый порошок, т. пл. 147–149°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1682, 1599, 1527, 1498, 1444, 1319, 1207, 1138, 1012, 839, 800, 766, 698. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMCO-}d_6$), δ , м. д.: 2.34 (3H, с, CH_3); 7.19–7.22 (1H, м, Н Ph); 7.35–7.39 (2H, м, Н Ph); 7.62–7.64 (2H, м, Н Ph); 7.75 (1H, с, Н-2); 11.76 (1H, уш. с, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, $\text{DMCO-}d_6$), δ , м. д.: 8.6 (CH_3);

121.7; 125.5 (2C); 125.6; 128.3 (2C); 130.9; 131.4; 135.7. Найдено, m/z : 174.0786 [M]⁺. C₁₀H₁₀N₂O. Вычислено, m/z : 174.0788.

1-Гидрокси-5-метил-4-(тиофен-2-ил)-2,5-дигидро-1H-имидазол-3-оксид (12). К суспензии 0.984 г (4.0 ммоль) уксуснокислой соли соединения **2d** в 5 мл MeOH при перемешивании добавляют раствор 0.31 мл (4.6 ммоль) 40% формальдегида в 5 мл метанола. Реакционную смесь выдерживают в течение 1 сут, раствор упаривают, остаток растворяют в CHCl₃ и сушат MgSO₄. Полученный раствор фильтруют, упаривают и остаток хроматографируют на колонке с SiO₂ (элюент CHCl₃ и CHCl₃–MeOH, 10:1). Выход 0.286 г (36%), белый порошок, т. пл. 109–110°C (с разл., EtOAc–гексан). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1593, 1514, 1445, 1425, 1375, 1215, 1190, 1136, 991, 743, 702. УФ спектр, λ_{\max} , нм (lg ϵ): 221 (3.96), 312 (4.14). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ , м. д. (J , Гц): 1.40 (3H, д, $J = 7.0$, 5-CH₃); 4.78 (1H, к, $J = 7.0$, H-5); 4.96 (1H, д, $J = 13.6$, 2-CH₂); 5.08 (1H, д, $J = 13.6$, 2-CH₂); 7.16 (1H, д, д, $J = 5.0$, $J = 3.6$, H тиофен); 7.39 (1H, д, $J = 3.6$, H тиофен); 7.60 (1H, д, $J = 5.0$, H тиофен); 7.98 (1H, уш. с, OH). Спектр ЯМР ¹³C (101 МГц, CDCl₃), δ , м. д.: 16.3 (CH₃); 72.3; 85.0; 126.7; 128.2; 128.3; 130.0; 138.7. Найдено, %: C 48.84; H 5.11; N 14.08; S 16.17. C₈H₁₀N₂O₂S. Вычислено, %: C 48.47; H 5.08; N 14.13; S 16.17.

Кипячение соединения 12 в MeOH. Раствор 50 мг соединения **12** в 3 мл MeOH кипятят в течение 7 ч. По ТСХ в растворе наблюдается только исходное соединение **12**. Раствор упаривают, остаток растирают с гексаном, осадок отфильтровывают, получают 45 мг осадка, который как по ТСХ, так и по ИК спектру соответствует исходному соединению **12**.

Рентгеноструктурное исследование монокристаллов соединения 5c выполнено с использованием дифрактометра Bruker Карра APEX II (MoK α -излучение, графитовый монохроматор, CCD-детектор, максимальный угол 2 θ 55.0°). Введена поправка на поглощение по программе SADABS-2016/2.¹⁶ Структура соединения расшифрована прямым методом по программе SHELXL-2014/5¹⁷ и уточнена в анизотропно-изотропном (для атомов H) приближении по программе SHELXL-2018/3.¹⁸ Положения атомов водорода рассчитаны геометрически, их параметры уточнены в изотропном приближении по модели "наездник", кроме атомов водорода гидроксильной группы, параметры которых получены из разностного синтеза и уточнены независимо.

Кристаллы соединения **5c** выращены из смеси EtOAc–EtOH, моноклинные; a 6.2037(2), b 9.4236(4), c 18.6731(8) Å; β 94.685(1)°; V 1088.00(7) Å³; пространственная группа $P2_1/c$; Z 4; C₁₁H₁₂N₂O₂; d_{calc} 1.247 г/см³; μ 0.088 мм⁻¹; коэффициенты трансмиссии T_{\min} и T_{\max} соответственно равны 0.8976 и 0.9420; T 296(2)К, размер образца 0.5 × 0.40 × 0.3 мм. Всего собрано 2485 независимых отражений. Окончательные параметры уточнения: wR_2 0.1236, S 1.031, уточнен 141 параметр (R 0.0416 для 1984 отражений с $F > 4\sigma$).

Атомные координаты, длины связей и углы структуры **5c** депонированы в Кембриджском банке структурных данных (депонент CCDC 2263195).

Файл сопроводительных материалов, содержащий спектры ЯМР ¹H и ¹³C всех синтезированных соединений, доступен на сайте журнала <http://hgs.osi.lv>.

Исследование выполнено за счет средств государственного задания Новосибирскому институту органической химии им. Н. Н. Ворожцова СО РАН.

Авторы выражают благодарность Химическому Сервисному Центру коллективного пользования СО РАН за проведение спектральных и аналитических измерений.

Авторы выражают благодарность к. х. н. С. А. Амитиной за участие в проведении синтетических экспериментов.

Список литературы

- Nikitina, P. A.; Perevalov, V. P. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2017**, *53*, 123.
- Baranov, V. V.; Rusak, V. V.; Kravchenko, A. N. *Russ. Chem. Bull.* **2022**, *71*, 2016.
- Samsonov, V. A. *Russ. J. Org. Chem.* **2017**, *53*, 66.
- Luo, J.; Liu, Y.-C.; Liu, Y.; Chai, T. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2017**, *53*, 693.
- Trofimov, B. A.; Andriyankova, L. V.; Belyaeva, K. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2012**, *48*, 147.
- Kutasevich, A. V.; Efimova, A. S.; Sizonenko, M. N.; Perevalov, V. P.; Kuzmina, L. G.; Mityanov, V. S. *Synlett* **2020**, 179.
- Mityanov, V. S.; Kutasevich, A. V.; Krayushkin, M. M.; Lichitsky, B.V.; Dudinov, A. A.; Komogortsev, A. N.; Koldaeva, T. Yu.; Perevalov, V. P. *Tetrahedron* **2017**, *73*, 6669.
- Hossain, M.; Pradhan, K.; Nanda, A. K. *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 3772.
- Młostoń, G.; Celeda, M.; Urbaniak, K.; Jasiński, M.; Bakhonsky, V.; Schreiner, P. R.; Heimgartner, H. *Beilstein J. Org. Chem.* **2019**, *15*, 497.
- Perevalov, V. P.; Mityanov, V. S.; Lichitsky, B. V.; Komogortsev, A. N.; Kuzmina, L. G.; Koldaeva, T. Yu.; Miroshnikov, V. S.; Kutasevich, A. V. *Tetrahedron* **2020**, *76*, 130947.
- Uvarova, E. S.; Kutasevich, A. V.; Lipatov, E. S.; Mityanov, V. S. *Org. Biomol. Chem.* **2023**, *21*, 651.
- Kvasha, D. A.; Deviatkin, A.; Poturai, A. S.; Nosik, P. S.; Kyrylchuk, A. A.; Suikov, S.; Rozhenko, A. B.; Volochnyuk, D. M.; Grygorenko, O. O. *J. Org. Chem.* **2023**, *88*, 163.
- Tikhonov, A. Ya.; Mazhukina, D. G.; Grigor'eva, L. N.; Khlestkin, V. K.; Voinova, N. N.; Syropyatov, B. Ya.; Shirinkina, S. S.; Volodarsky, L. B. *Arch. Pharm.* **1999**, *332*, 305.
- Nikolaenkova, E. B.; Tikhonov, A. Ya.; Grishchenko, S. Yu. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2019**, *55*, 142.
- Amitina, S. A.; Grigor'ev, I. A.; Tikhonov, A. Ya. *Russ. Chem. Bull.* **2006**, *55*, 1046.
- Sheldrick, G. M. SADABS, Program for area detector adsorption correction; Institute for Inorganic Chemistry, University of Göttingen, 1996.
- Sheldrick, G. M. *Acta Crystallogr., Sect. A: Found. Adv.* **2015**, *A71*, 3.
- Sheldrick, G. M. *Acta Crystallogr., Sect. C: Struct. Chem.* **2015**, *C71*, 3.