

Библиографический список

1. Митянов В.С., Перевалов В.П., Ткач И.И. Синтез 1-арилимидазолов, не содержащих заместителей в положении 2 // ХГС. 2012. №12. С. 1916-1923.
2. Wang L., Woods K. W., Li Q., Barr K. J., McCroskey R. W., Hannick S. M., Gherke L., Credo R. B., Hui Y.-H., Marsh K., Warner R., Lee J. Y., Zielinski-Mozng N., Frost D., Rosenberg S. H., Sham H. L. Potent, orally active heterocycle-based combretastatin A-4 analogues: synthesis, structure-activity relationship, pharmacokinetics, and in vivo antitumor activity evaluation // J. Med. Chem. 2002. № 45. P. 1697-1711.
3. Nunami K., Yamada M., Fukui T., Matsumoto K. A novel synthesis of methyl 1,5-disubstituted imidazole-4-carboxylates using 3-bromo-2-isocyanoacrylates // J. Org. Chem. 1994. № 59. P. 7635-7642.
4. Collman J. P., Zhong M., Zeng L., Costanzo S. The [Cu(OH) TMEDA]₂Cl₂-catalyzed coupling of arylboronic acids with imidazoles in water // J. Org. Chem. 2001. № 66. P. 1528-1531.
5. Katritzky A. R., Cheng D., Musgrave R. P. Synthesis of imidazoles and pyrroles: BETMIC and TOSMIC as complementary reagents // Heterocycles. 1997. № 44 (1). P. 67-70.
6. Kiyomori A., Marcoux J.-F., Buchwald S.L. An efficient copper-catalyzed coupling of aryl halides with imidazoles // Tetrahedron Lett. 1999. №40. P. 2657-2660.
7. Pawar V. G., De Borggraeve W. M., Robeyns K., Meervelt L.V., Compennolle F., Hoornaert G. Synthesis of 1,5-disubstituted 4-haloimidazoles from α -aminonitriles // Tetrahedron Lett. 2006. № 47. P. 5451-5453.
8. Митянов В.С., Перевалов В.П., Ткач И.И. Изучение подходов к синтезу 1,5-диарилимидазолов, незамещенных по положению 2 // Успехи в химии и химической технологии. 2011, т. XXV, № 5, С 25-28.
9. Karpetsky T.P., White E.H. Formation of unusual dihydropyrazine di-N-oxide during hydrolysis of an α -oximino acetal // J. Org. Chem. 1972. № 37. P. 339-341.

УДК 547.781.1

П.А. Никитина¹, Е.И. Адиулин¹, К.В. Рачков², Т.Ю. Колдаева¹, В.П. Перевалов¹, И.И. Ткач¹

¹Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева, Москва, Россия

²ООО «Новые Научные Технологии», Москва, Россия

СИНТЕЗ И ИССЛЕДОВАНИЕ СВОЙСТВ ПРОИЗВОДНЫХ 2-(2-ГИДРОКСИФЕНИЛ)-1-ГИДРОКСИИМИДАЗОЛОВ

В рамках исследования прототропной таутомерии 1-гидроксиимидазолов были синтезированы новые производные 2-(2-гидроксифенил)-1-гидроксиимидазолов. В качестве модельных соединений для N-оксидной таутомерной формы исследуемых соединений были получены новые 3-оксиды 1-метилимидазола. Был разработан синтетический подход к 1-метокси-2-(2-гидроксифенил)имидазолам (модельным структурам для таутомерной N-гидроксиформы).

In the course of study of prototropic tautomerism of 1-hydroxyimidazoles novel 2-(2-hydroxyphenyl)-substituted 1-hydroxyimidazoles have been synthesized. As model compounds for N-oxide tautomeric form of compounds under consideration novel 1-methylimidazoles 3-oxides have been obtained. A synthetic approach towards 1-methoxy-2-(2-hydroxyphenyl)-imidazoles has been worked out. These derivatives can be regarded as model structures for N-hydroxy tautomer.

1-Гидроксиимидазолы могут существовать в двух таутомерных формах (схема 1): в виде N-гидроксипроизводного (**a**) и в виде N-оксида имидазола (**b**) [1-8]:

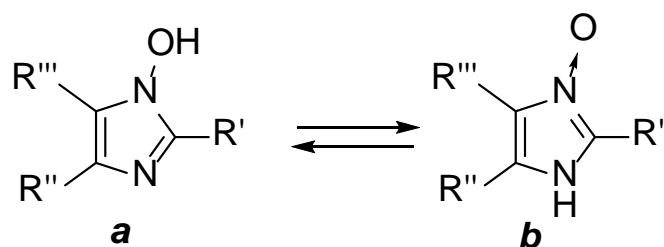


Схема 1

Одним из методов изучения прототропной таутомерии является синтез модельных структур и сравнение их спектральных свойств с таковыми для исследуемых соединений (см., напр., [5, 8]).

Целью нашей работы является синтез и изучение свойств производных 1-гидрокси-2-(2-гидроксифенил)имидазола **1** и **2**. Предполагается, что гидроксигруппа в орто-положении к имидазольному кольцу может стабилизировать одну из таутомерных форм. В качестве модельных структур для прототропных таутомеров соединений **1** и **2** нами были выбраны 1-метоксипроизводные **3** и **4** для таутомерной формы **a** и 3-оксиды 1-метилимидазола **5** и **6** для таутомера **b** (схема 2).

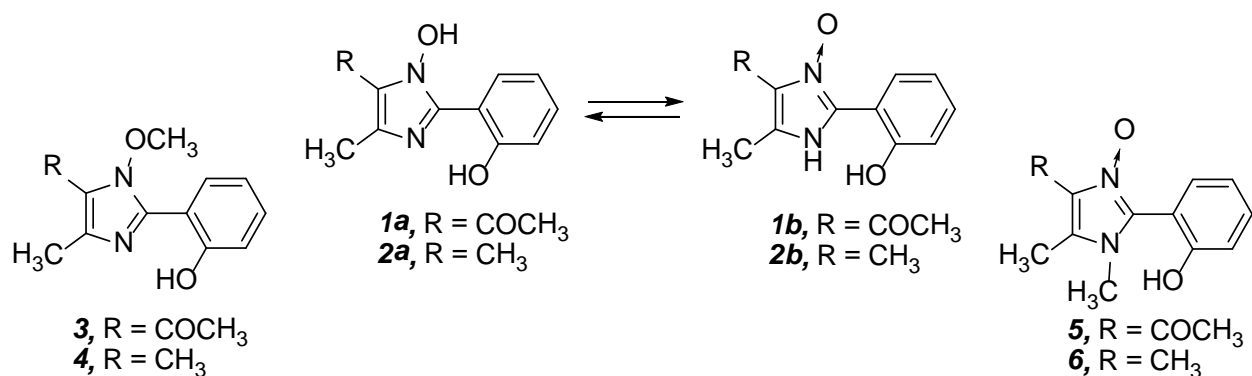


Схема 2

Исследуемые 1-гидроксиимидазолы **1** и **2** были синтезированы конденсацией салицилового альдегида **9** с соответствующим оксимом **7** или **8** и ацетатом аммония в ледяной уксусной кислоте с выходами 71 и 50%, соответственно (Схема 3).

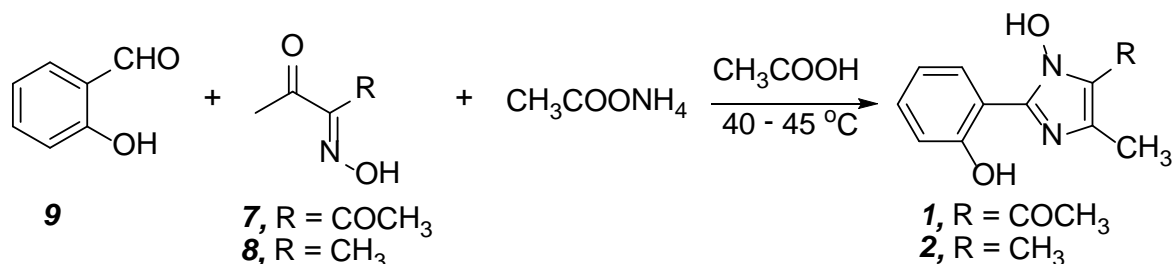


Схема 3

Исходные салициловый альдегид **9** и монооксим бутандиона **8** являются коммерчески доступными; монооксим пентантриона **7** легко получается нитрозированием соответствующего дикетона [9].

Модельные 3-оксиды 1-метил-2-(2-гидроксифенил)имидазолов **5** и **6** были получены конденсацией, аналогичной получению 1-гидроксиимидазолов, с той только разницей, что в качестве аминной составляющей использовался метиламин (40% водный раствор). Реакции проводили в этаноле при комнатной температуре, выходы составили 48 (для **5**) и 51 %, соответственно (Схема 4).

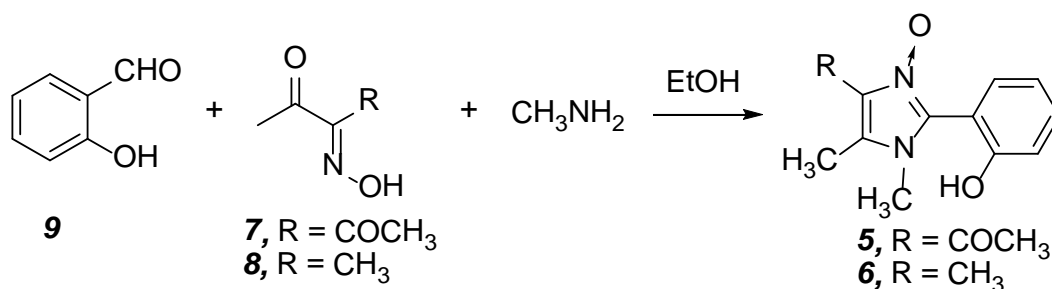


Схема 4

1-Метоксиимидазолы могут быть получены прямым О-метилированием соответствующих 1-гидроксипроизводных [5]. Но в нашем случае велика вероятность того, что метилирование пойдёт по гидроксигруппе в фенильном заместителе.

Для получения 1-метоксиимидазолов **5** и **6** нами была предварительно защищена гидроксигруппа в исходном салициловом альдегиде. 2-(Бензилокси)бензальдегид **10** был получен алкилированием салицилового альдегида **9** хлористым бензилом в присутствии карбоната калия с выходом 76%. 1-Гидроксиимидазолы **11** и **12** были получены аналогично соединениям **1** и **2** с выходами 88 (для **11**) и 94%, соответственно (схема 5).

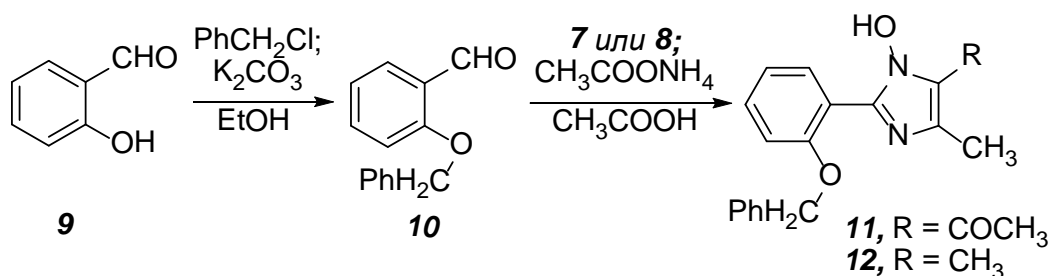


Схема 5

Метилирование 1-гидроксиимидазола **11** проводили йодистым метилом в диметилформамиде, в присутствии гидроксида калия в качестве основания. Выход продукта **13** составил 69%. Интересно, что метилирование 1-гидроксиимидазола **12** в аналогичных условиях привело к образованию продукта диметилирования **14** с выходом 40%. Проведение же реакции алкилирования соединения **12** в тетрагидрофуране в присутствии гидрида натрия привело к желаемому 1-метоксиимидазолу **15** с выходом 26% (схема 6). Такое протекание реакции метилирования свидетельствует о низкой кислотности гидроксигруппы в первом положении имидазольного цикла.

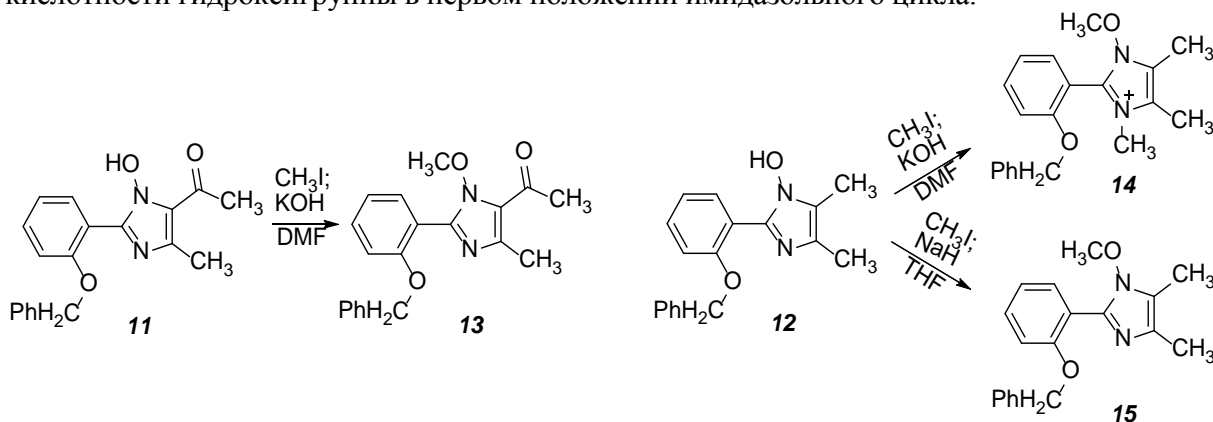


Схема 6

Удаление защитной бензильной группы представляет определённые трудности вследствие возможного восстановления N-метоксигруппы. Эта стадия требует подбора условий (см. Таблицу 1).

Таблица 1. Подбор условий получения метоксипроизводного 3

№ п/п	Восстановитель	Температура	Давление	Результат
1	HCOOH Pd/C	комн.	атм.	выделен исходный 13
2	HCOOH Pd/C	40-45 °C	атм.	выделен исходный 13
3	HCOOH Pd/C	кипение	атм.	выделен продукт восстановления 16
4	HCOONH ₄ Pd/C	кипение	атм.	неидентифицируемая смесь веществ
5	H ₂ Pd/C	комн.	0.8 ати	50% 3 + 50 % 16
6	H ₂ Pd/C	комн.	0.3 ати	60% 3 + 40% 16

Попытки проведения реакции в метаноле с использованием муравьиной кислоты в присутствии палладия на угле как при комнатной, так и при слегка повышенной температуре не привели к успеху: был выделен исходный 2-(2-бензилоксифенил)-1-метоксиимидазол **13**. При проведении той же реакции при кипении реакционной массы был получен имидазол **16** (снята бензильная защита и восстановлена N-метокси группа). Использование в качестве восстановителя формиата аммония в тех же условиях привело к образованию неидентифицируемой смеси продуктов реакции. Оптимальным оказалось проведение гидрирования в метаноле при комнатной температуре под небольшим избыточным давлением, хотя в результате образуется смесь соединений **3** и **16** (схема 6). Снижение избыточного давления водорода от 0.8 до 0.3 ати привело к увеличению содержания целевого продукта **3** в реакционной массе.

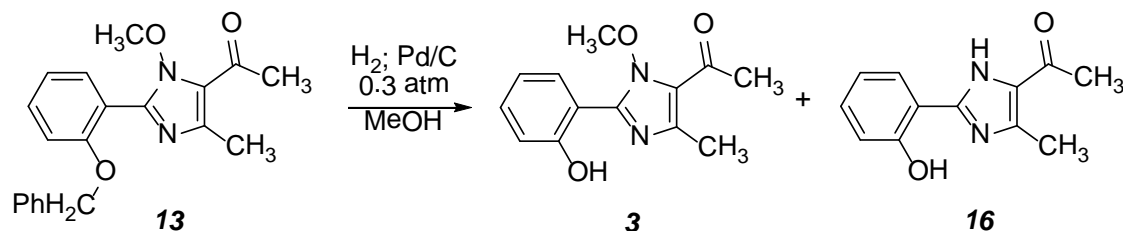


Схема 7

Подбор условий каталитического гидрирования 1-метоксиимидазола **15** проводится.

Все новые синтезированные вещества были охарактеризованы данными ¹H ЯМР и масс-спектрологии. Исследование прототропной таутомерии 2-(2-гидроксифенил)-1-гидроксиимидазолов проводится посредством сравнения спектральных данных полученных модельных соединений (оксидов N-метилпроизводных и N-метоксипроизводных) с исследуемыми веществами (N-гидроксиимидазолами).

Библиографический список

1. Takahashi S., Kano H. Benzimidazole N-Oxides. I. The Structure of Benzimidazole N-Oxide and Synthesis of its Derivatives. // *Chem. and Pharm. Bull. (Japan)*, **1963**. № 11. P. 1375-1381.
2. Needle D.J., Pollitt R.J. The photolysis of N-2,4-dinitrophenylamino-acids to give 2-substituted 6-nitrobenzimidazole 1-oxides. // *J.Chem.Soc.(C)*, **1967**. P. 1764-1766.
3. Stacy G.W., Wollner T.E., Oakes T.R. Tautomeric Structure of 1-Oxy-2-

phenylbenzimidazole. // *J. Heterocycl. Chem.*, **1966**, №3. P. 51-54.

4. Volkamer K., Zimmermann H.W. Über arylsubstituierte 1-Hydroxy-imidazole and 1-Hydroxy-imidazol-N³-oxide. // *Chem. Ber.*, **1969**, №102. P. 4177-4187.

5. Chua S.O., Cook M.J., Katrizky A.R. The Tautomerism of Heteroaromatic Compounds with Five-membered Rings. Part XII. The Imidazole 3-Oxide versus 3-Hydroxy[3H]imidazole Equilibrium. // *J. Chem. Soc. B*, **1971**. P. 2350-2355.

6. Aquirre G., Boiani M., Cerecetto H., Gerpe A., González M., Sainz Y.F., Denicola A., Ochoade Ocariz C., Nogal J.J., Montero D., Escario J.A. Novel Antiprotozoal Products: Imidazole and Benzimidazole N-Oxide Derivatives and Related Compounds. // *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.*, **2004**, №337. P. 259-270.

7. Boiani M., Cerecetto H., González M., Piro O.E., Castellano E.E. Tautomerism and Reactivity in Heterocyclic N-Oxides. A Spectroscopic and Theoretical Study of Benzimidazole N-Oxide Derivatives (N-Hydroxybenzimidazoles). // *J. Phys. Chem. A*, **2004**, №108. P. 11241-11248.

8. Nikitina P.A., Kuz'mina L.G., Perevalov V.P., Tkach I.I. Synthesis and Study of Prototropic Tautomerism of 2-(3-Chromenyl)-1-hydroxyimidazoles. // *Tetrahedron*, **2013**, №69. P. 3249-3256.

9. Wolff L. Ueber Diazoanhydride. // *Justus Liebigs Annalen der Chemie*, **1902**, №325 (2). S. 129-195.

УДК 547.829+544.526.1+616-006

С.В. Ткаченко, Л.В.Коваленко

Российский Химико-Технологический Университет им Д.И. Менделеева, Москва, Россия

РАЗРАБОТКА НОВОГО ПОДХОДА ТЕРАПИИ НОВООБРАЗОВАНИЙ ПОСРЕДСТВОМ ФОТОУПРАВЛЯЕМОЙ ИНТЕРКАЛЯЦИИ ДНК В ПОРАЖЕННОЙ ТКАНИ

В данном проекте предлагается разработка, исследование и создание нового подхода в терапии новообразований посредством управляемой интеркаляции непосредственно в пораженной ткани.

This project proposes the development, research and the creation of a new approach in the treatment of tumors by controlled intercalation directly to the affected tissue.

В Российской Федерации ежегодно выявляется около 210 тысяч новых случаев злокачественных новообразований [1], при этом примерно 25% этих случаев связаны с поражением слизистых оболочек и кожи. Основными проблемами терапии новообразований являются неэффективность выявления на ранних стадиях и, как следствие, неэффективность последующей терапии. С этим связаны и высокие показатели смертности – 150 тысяч случаев в России [1, 2]. Существующие в настоящее время основные методы лечения новообразований – это радиотерапия и химиотерапия. Оба способа являются достаточно жесткими, приводят в значительной степени к повреждению здоровых органов и тканей. В предлагаемом проекте осуществляется новый подход к терапии новообразований. Суть подхода состоит в том, что молекула проактивного вещества-гостя (лиганда), не обладающего изначально противоопухолевой активностью, заключается в супрамолекулярный комплекс с молекулой хозяина (модифицированного циклодекстрина). Такая молекулярная