

СИНТЕЗ 1-(4-АЛКОКСИБЕНЗИЛ)-1H-(БЕНЗ)ИМИДАЗОЛОВ

© 2022 г. А. В. Басанцев^{a,*}, А. А. Данилин^a, А. А. Голованов^b, П. П. Пурьгин^a

^a *Естественнонаучный институт, Самарский национальный исследовательский университет имени академика С. П. Королева, Московское шоссе 34, Самара, 443086 Россия*

^b *Тольяттинский государственный университет, Тольятти, 445020 Россия*

**e-mail: arsenal902009@rambler.ru*

Поступило в редакцию 27 марта 2022 г.

После доработки 27 марта 2022 г.

Принято к печати 16 апреля 2022 г.

Рассмотрено N-алкилирование 1H-имидазола и 1H-бензимидазола 4-*n*-октилоксибензилхлоридом, 4-*n*-гексадецилоксибензилхлоридом и 1-(адамантил-1)-2-[4-(гидроксиметил)фенокси]этанолем. Данный метод является альтернативой O-алкилированию 4-[(1H-имидазол-1-ил)метил]фенола и 4-[(1H-бензимидазол-1-ил)метил]фенола *n*-октилбромидом, *n*-гексадецилбромидом и (адамантил-1)бромметилкетонем.

Ключевые слова: алкилирование, 1H-имидазол, 1H-бензимидазол, 4-алкоксибензилхлорид, встречный синтез

DOI: 10.31857/S00444460X22070162, **EDN:** CRXJYM

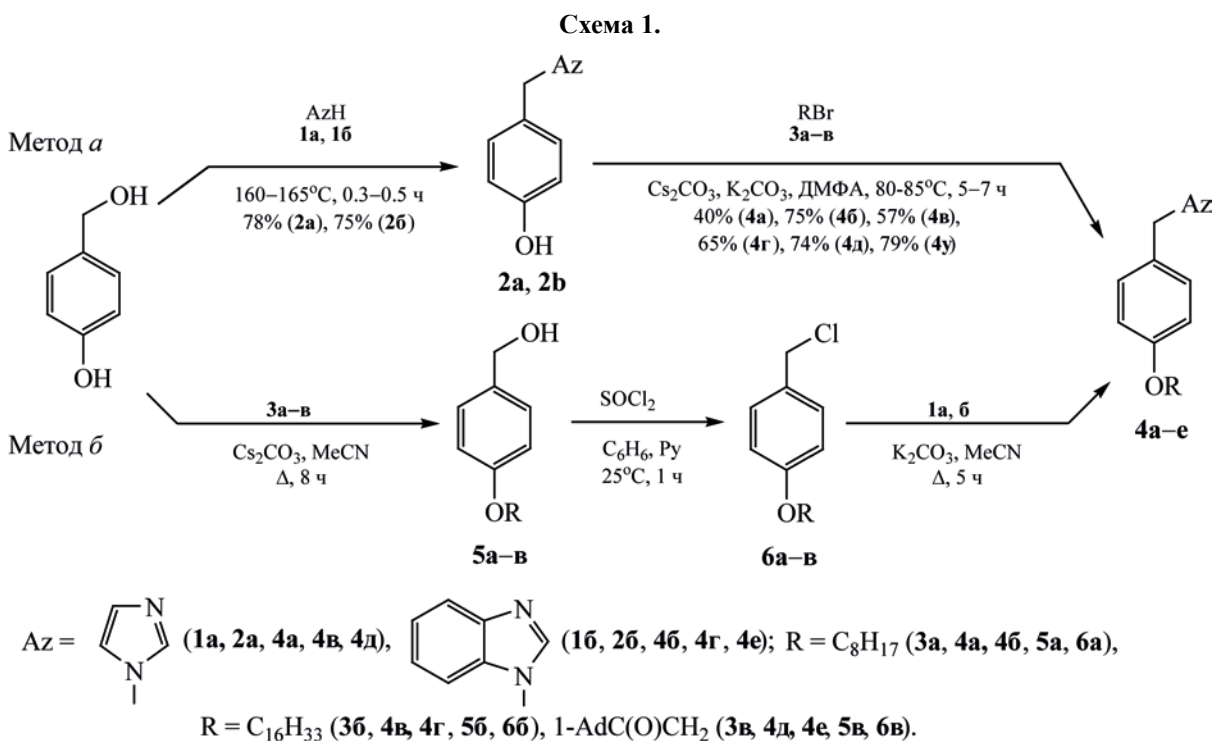
4-Алкоксибензил-1H-азолы, в состав которых входит 1H-имидазольный или 1H-бензимидазольный цикл, обладают широким спектром биологической активности [1–6] и используются в качестве промежуточных структур в синтезе ряда веществ, проявляющих ноотропное [7], противомикробное [8], противоопухолевое [9] и антиглаукомное действие [10].

4-Алкоксибензил-1H-имидазолы получают главным образом N-алкилированием 1H-имидазола 4-алкоксибензилгалогенидами [4, 11, 12], либо O-алкилированием 4-[(1H-имидазол-1-ил)метил]фенолов различными галогенопроизводными [13, 14]. Формирование 1H-бензимидазольного фрагмента на основе циклизации диенов [15] и формадиенов [16] служит одной из ключевых стадий синтеза 4-алкоксибензил-1H-бензимидазолов. Кроме этого, подобные структуры могут быть получены анодным окислением 4-метоксифенилуксусной кислоты с 1H-бензимидазолом и 4-метокситолуола с 1H-имидазолом [17, 18].

В представленной работе нами было рассмотрено взаимодействие 4-октилоксибензилхло-

рида, 4-гексадецилоксибензилхлорида и 1-(адамантил-1)-2-[4-(хлорметил)фенокси]этанола с 1H-имидазолом и 1H-бензимидазолом (схема 1). Данный метод представляет альтернативу методу получения 4-алкоксибензил-1H-имидазолов и 4-алкоксибензил-1H-бензимидазолов O-алкилированием 4-[(1H-имидазол-1-ил)метил]фенола и 4-[(1H-бензимидазол-1-ил)метил]фенола *n*-октилбромидом, *n*-гексадецилбромидом и (адамантил-1)-бромметилкетонем. С целью оценки эффективности обоих методов проведено их сравнение на основании суммарных выходов конечных продуктов.

Ранее сплавлением 4-гидроксибензилового спирта с 1H-имидазолом **1a** и 1H-бензимидазолом **1b** нами были получены 4-(1H-имидазол-1-илметил)фенол **2a** и 4-(1H-бензимидазол-1-илметил)фенол **2b** с последующим O-алкилированием соответствующими бромпроизводными **3a–в** (метод *a*) для получения эфиров **4a–e** [3]. Суммарные выходы целевых продуктов **4a–e**, синтезированных методом *a*, рассчитывались как произведение выходов соединений **2a**, **b** и **4a–e** и составили 31–59% (табл. 1).



О-Алкилирование фенолов **2а, б** бромпроизводными **3а-в** в присутствии триэтиламина или гидроксида натрия не приводило к образованию ожидаемых продуктов **4а-е**. Полученные соединения в этих условиях представляли собой смолу, компоненты которой не удалось установить методами спектрального и элементного анализа.

О-Алкилирование 4-гидроксibenзилового спирта бромпроизводными **2а-в** в присутствии карбоната цезия приводит к образованию 4-алкоксибензиловых спиртов **5а-в** с выходами 72–88% (метод б). Дальнейшее взаимодействие соединений **5а-в** с хлористым тионилем в

присутствии пиридина дает 4-алкоксибензилхлориды **6а-в**, которые при действии 1*H*-азолов **1а, б** превращаются в целевые продукты **4а-е** с суммарными выходами 21–36% (табл. 1). Стоит отметить, что при взаимодействии 1*H*-азола **1а** с 4-алкоксибензилхлоридами **6а, б** и соединения **1б** с хлорпроизводным **6в** были обнаружены продукты кватернизации азолов **4а, в, е**, что является одной из причин снижения выходов целевых соединений на последней стадии синтеза (30–52%).

Строение полученных соединений **4-6** подтверждено методами ЯМР 1H и ^{13}C , ИК спектроскопии и результатами элементного анализа. В спектрах ЯМР 1H соединений **4а-г** протоны *n*-октильной и *n*-гексадецильной групп дают триплетный сигнал при 0.90 м. д. и мультиплетный сигнал при 1.26–1.83 м. д. Адамантильным протонам этанонов **4д, е** соответствует мультиплетный сигнал при 1.64–2.01 м. д. Сигналы протонов фрагмента CH_2O соединений **4а-е** наблюдаются в области 3.94–3.96 (**4а-в**) и 5.03–5.06 м. д. (**4д, е**) соответственно. Присутствие в спектрах ЯМР 1H сигналов протонов CH_2N -фрагмента, входящего в состав 4-алкоксибензил-1*H*-азолов **4а-е**, отмечается синглетными пиками в интервале 5.06–5.43 м. д.

Таблица 1. Суммарные выходы соединений **4а-е**

Соединение	Суммарный выход, %	
	метод а	метод б
4а	31	21
4б	56	26
4в	45	29
4г	49	36
4д	58	25
4е	59	29

Структура полученных соединений **4а–е** также подтверждается наличием в ИК спектрах характеристических полос поглощения связи C=N азолов (1512, 1513 см⁻¹), простой эфирной связи C–O–C (1231–1247 см⁻¹) и отсутствием полосы поглощения валентного колебания связи C–Cl (661–675 см⁻¹) соответственно.

Метод *б* может использоваться в качестве встречного синтеза аналогичных 4-алкоксибензилимидазолов. Метод *а* характеризуется более высокими выходами целевых продуктов, что позволяет судить о его большей эффективности в синтезе *n*-октилового, *n*-гексадецилового и (адамантил-1)-метилового эфиров 4-(1*H*-имидазол-1-илметил)-фенола и 4-(1*H*-бензимидазол-1-илметил)фенола. Стоит отметить, что на первых двух стадиях метода *б* выходы 4-алкоксибензиловых спиртов и 4-алкоксибензилхлоридов составляют порядка 80%. Снижение суммарных выходов целевых 4-алкоксибензил-1*H*-(бенз)имидазолов обусловлено образованием продуктов N,N-диалкилирования 1*H*-имидазола и 1*H*-бензимидазола на стадии их взаимодействия с 4-алкоксибензилхлоридами (30–66%).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры зарегистрированы на ИК Фурье-спектрометре ФТ-801 с приставкой НПВО (Россия) в таблетках бромида калия. Спектры ЯМР ¹H записаны на спектрометрах Bruker DRX-400 (400.13 МГц, Германия) и Bruker Fourier 300HD (300.13 МГц, Швейцария) в CDCl₃ (**4а–г**, **5а**, **б**, **6а**, **б**) и DMSO-*d*₆ (**4д**, **е**, **5в**, **6в**). Внутренний стандарт – ТМС. Элементный анализ проведен на установке для проведения экспресс-гравиметрического определения элементов [19]. Абсолютирование растворителей осуществлено согласно методикам [20]. Тонкослойная хроматография проведена на пластине Sorbfil ПТСХ-П-В-УФ (Россия), проявитель – пары иода или хроматографический облучатель УФС 254/365 (Россия). Для флеш-хроматографии использован силикагель марки Merck 60 (15 мкм). Температуры плавления определены на приборе ПОТП-2 (Россия) в запаянном капилляре. В работе использовали коммерческие реактивы фирм «Fluka» (Германия), «Aldrich», «Sigma» (США), «Вектон» (Россия).

Общая методика синтеза 4-алкоксибензиловых спиртов 5а–в. В раствор 1.50 г (12.10 ммоль) 4-гидроксibenзилового спирта и 40 мл ацетонитрила вносили 12.10 ммоль соответствующего бромпроизводного **3а–в** при перемешивании с последующим добавлением 5.92 г (18.15 ммоль) карбоната цезия. Реакционную смесь кипятили в течение 8 ч в токе аргона, после чего отфильтровывали и упаривали досуха. Образовавшийся остаток в случае соединений **5а**, **б** перекристаллизовывали из гексана, в случае соединения **5в** – промывали горячим гексаном, отфильтровывали и сушили на воздухе.

4-*n*-Октилоксибензиловый спирт (5а). Выход 2.53 г (88%), белые кристаллы, т. пл. 46–47°C (т. пл. 45.5–46.5°C [21]), *R*_f 0.60 (EtOH–CCl₄, 1:3). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1253 (C–O–C) 1610, 1514 (C=C), 2856, 2921 (C₈H₁₇, C–H), 3329 (OH). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 0.92 т (3H, CH₃, ³*J*_{HH} 6.8 Гц), 1.29–1.82 м (12H, CH₂), 2.75 с (1H, OH), 3.94 т (2H, CH₂O, ³*J*_{HH} 6.4 Гц), 4.52 с (2H, CH₂OH), 6.86 д (2H, CH^{3,5}_{Ar}, ³*J*_{HH} 8.4 Гц), 7.23 д (2H, CH^{2,6}_{Ar}, ³*J*_{HH} 8.4 Гц). Спектр ЯМР ¹³C, δ _C, м. д.: 14.1, 22.7, 26.1, 29.3, 29.4, 31.9, 64.7, 68.1, 114.5, 128.6, 133.0, 158.7. Найдено, %: C 76.19; H 10.20. C₁₅H₂₄O₂. Вычислено, %: C 76.04; H 10.26.

4-*n*-Гексадецилоксибензиловый спирт (5б). Выход 3.02 г (72%), белые кристаллы, т. пл. 78–80°C {т. пл. 78–79°C (ТГФ–EtOH) [22]}, *R*_f 0.57 (EtOH–CCl₄, 1:3). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1256 (C–O–C), 1514, 1613 (C=C), 2849, 2917 (C₁₆H₃₃, C–H), 3395 (OH). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 0.88 т (3H, CH₃, ³*J*_{HH} 7.2 Гц), 1.26–1.81 м (28H, CH₂), 3.95 т (2H, CH₂O, ³*J*_{HH} 6.8 Гц), 4.61 д (2H, CH₂OH, ³*J*_{HH} 4.4 Гц), 6.88 д (2H, CH^{3,5}_{Ar}, ³*J*_{HH} 8.8 Гц), 7.27 д (2H, CH^{2,6}_{Ar}, ³*J*_{HH} 8.8 Гц). Спектр ЯМР ¹³C, δ _C, м. д.: 14.1, 22.7, 26.0, 29.3, 29.4, 29.6, 29.7, 31.9, 65.1, 68.1, 114.6, 128.6, 132.9, 158.8. Найдено, %: C 79.30; H 11.53. C₂₃H₄₀O₂. Вычислено, %: C 79.25; H 11.57.

1-(Адамантил-1)-2-[4-(гидроксиметил)-феноксид]этанон (5в). Выход 3.16 г (87%), белые кристаллы, т. пл. 85–87°C, *R*_f 0.54 (EtOH–CCl₄, 1:3). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1228 (C–O–C), 1698 (C=O), 2849, 2905 (Ad, C–H), 3493 (OH). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 1.72–2.02 м (15H, Ad), 3.34 с (1H, OH), 4.42 д (2H, CH₂OH, ³*J*_{HH} 3.3 Гц), 5.05 с (2H, CH₂O), 6.81 д (2H, CH^{3,5}_{Ar}, ³*J*_{HH} 7.8 Гц), 7.21 д (2H, CH^{2,6}_{Ar}, ³*J*_{HH}

8.1 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 27.8, 36.4, 37.6, 45.1, 63.0, 68.7, 114.5, 128.3, 135.2, 157.3, 209.5. Найдено, %: С 76.03; Н 8.12. $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{O}_3$. Вычислено, %: С 75.97; Н 8.05.

Общая методика синтеза 4-алкоксибензилхлоридов ба–в. К смеси 1.20 г (9.60 ммоль) хлористого тионила и 0.50 г (6.40 ммоль) пиридина в 10 мл бензола добавляли по каплям при перемешивании раствор 6.40 ммоль соединения **5а–в** в 20 мл бензола при комнатной температуре и выдерживали в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли 15 мл бензола и промывали водой (3×15 мл). Органические слои объединяли, сушили сульфатом магния и упаривали в вакууме. Продукт **ба** представлял собой светло-желтое масло, соединения **бб, в** – белые кристаллические вещества. Полученные соединения были использованы без дополнительной очистки.

4-н-Октилоксибензилхлорид (ба). Выход 1.31 г (81%), светло-желтое масло [23], R_f 0.67 (EtOH– CCl_4 , 1:3). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 669 (C–Cl), 1247 (C–O–C), 1513, 1611 (C=C), 2855, 2926 (C_8H_{17} , C–H). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 0.92 т (3Н, CH_3 , $^3J_{\text{HH}}$ 6.8 Гц), 1.31–1.84 м (12Н, CH_2), 3.97 т (2Н, CH_2O , $^3J_{\text{HH}}$ 6.8 Гц), 4.58 с (2Н, CH_2Cl), 6.89 д (2Н, $\text{CH}^{3,5}_{\text{Ar}}$, $^3J_{\text{HH}}$ 8.8 Гц), 7.31 д (2Н, $\text{CH}^{2,6}_{\text{Ar}}$, $^3J_{\text{HH}}$ 8.8 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 14.1, 22.7, 26.1, 29.3, 29.4, 31.9, 46.4, 68.1, 114.7, 129.5, 130.0, 159.3. Найдено, %: С 70.65; Н 9.14; Cl 14.05. $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{ClO}$. Вычислено, %: С 70.71; Н 9.10; Cl 13.91.

4-н-Гексадецилоксибензилхлорид (бб). Выход 1.78 г (76%), белые кристаллы [23], т. пл. 53–55°C, R_f 0.72 (EtOH– CCl_4 , 1:3). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 675 (C–Cl), 1252 (C–O–C), 1516, 1612 (C=C), 2848, 2954 ($\text{C}_{16}\text{H}_{33}$, C–H). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 0.89 т (3Н, CH_3 , $^3J_{\text{HH}}$ 7.2 Гц), 1.27–1.82 м (28Н, CH_2), 3.95 т (2Н, CH_2O , $^3J_{\text{HH}}$ 6.8 Гц), 4.57 с (2Н, CH_2Cl), 6.88 д (2Н, $\text{CH}^{3,5}_{\text{Ar}}$, $^3J_{\text{HH}}$ 8.8 Гц), 7.30 д (2Н, $\text{CH}^{2,6}_{\text{Ar}}$, $^3J_{\text{HH}}$ 8.8 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 14.1, 22.7, 26.0, 29.2, 29.4, 29.6, 29.7, 31.95, 46.36, 68.1, 114.7, 129.4, 130.0, 159.3. Найдено, %: С 75.35; Н 10.65; Cl 9.70. $\text{C}_{23}\text{H}_{39}\text{ClO}$. Вычислено, %: С 75.27; Н 10.71; Cl 9.66.

1-(Адамантил-1)-2-[4-(хлорметил)фенокси]этанол (бв). Выход 1.49 г (73%), светло-желтые кристаллы, т. пл. 101–103°C, R_f 0.69 (EtOH– CCl_4 , 1:3). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 661 (C–Cl), 1230 (C–O–C),

1709 (C=O), 2849, 2907 (Ad, C–H). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.72–2.02 м (15Н, Ad), 4.73 с (2Н, CH_2Cl), 5.10 с (2Н, CH_2O), 6.86 д (2Н, $\text{CH}^{3,5}_{\text{Ar}}$, $^3J_{\text{HH}}$ 8.7 Гц), 7.34 д (2Н, $\text{CH}^{2,6}_{\text{Ar}}$, $^3J_{\text{HH}}$ 8.4 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 27.8, 36.4, 37.6, 45.1, 46.7, 68.8, 115.0, 130.3, 130.7, 158.4, 209.3. Найдено, %: С 71.57; Н 7.38; Cl 10.77. $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{ClO}_2$. Вычислено, %: С 71.57; Н 7.27; Cl 11.12.

Общая методика синтеза 4-алкоксибензил-1Н-азолов 4а–е. К раствору 0.94 ммоль соответствующего 4-алкоксибензилхлорида **ба–в** в 14 мл ацетонитрила добавляли при перемешивании 0.94 ммоль азола **1а, б**, затем 0.26 г (1.88 ммоль) карбоната калия. Реакционную смесь кипятили в течение 5 ч в токе аргона, после чего отфильтровывали от образовавшегося осадка и упаривали досуха. Полученные эфиры **4а, д, е** очищали флеш-хроматографией [элюент–EtOH– CH_2Cl_2 , 1:9 (**4а**) и EtOH– CCl_4 , 1:3 (**4д, е**)], эфиры **4б, в, г** перекристаллизовывали из гексана.

1-[4-(н-Октилокси)бензил]-1Н-имидазол (4а). Выход 0.08 г (30%), светло-желтые кристаллы, т. пл. 36–37°C, R_f 0.66 (EtOH– CH_2Cl_2 , 1:5). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1247 (C–O–C), 1513 (C=N), 1612 (C=C), 2854, 2924 (C_8H_{17} , C–H). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 0.90 т (3Н, CH_3 , $^3J_{\text{HH}}$ 7.2 Гц), 1.28–1.82 м (12Н, CH_2), 3.96 т (2Н, CH_2O , $^3J_{\text{HH}}$ 6.8 Гц), 5.06 с (2Н, CH_2N), 6.89 д (2Н, $\text{CH}^{3,5}_{\text{Ar}}$, $^3J_{\text{HH}}$ 8.4 Гц), 6.90 с (1Н, CH^4_{Het}), 7.09 с (1Н, CH^5_{Het}), 7.12 д (2Н, $\text{CH}^{2,6}_{\text{Ar}}$, $^3J_{\text{HH}}$ 8.0 Гц), 7.62 с (1Н, CH^2_{Het}). Найдено, %: С 75.35; Н 8.98; $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}$. Вычислено, %: С 75.48; Н 9.15.

1-[4-(н-Октилокси)бензил]-1Н-бензимидазол (4б). Выход 0.12 г (37%), светло-желтые кристаллы, т. пл. 43–45°C, R_f 0.23 (EtOAc– CCl_4 , 1:1). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1246 (C–O–C), 1513 (C=N), 1612 (C=C), 2851, 2925 (C_8H_{17} , C–H). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 0.90 т (3Н, CH_3 , $^3J_{\text{HH}}$ 6.8 Гц), 1.26–1.80 м (12Н, 6 CH_2), 3.94 т (2Н, CH_2O , $^3J_{\text{HH}}$ 6.8 Гц), 5.30 с (2Н, CH_2N), 6.85 д (2Н, $\text{CH}^{3,5}_{\text{Ar}}$, $^3J_{\text{HH}}$ 8.8 Гц), 7.15 с (2Н, $\text{CH}^{2,6}_{\text{Ar}}$, $^3J_{\text{HH}}$ 8.8 Гц), 7.24–7.30 м (2Н, $\text{CH}^{5,6}_{\text{Het}}$), 7.32 д (1Н, CH^4_{Het} , $^3J_{\text{HH}}$ 8.4 Гц), 7.80 д (1Н, CH^7_{Het} , $^3J_{\text{HH}}$ 8.4 Гц), 7.90 с (1Н, CH^2_{Het}). Найдено, %: С 78.25; Н 8.47; $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}$. Вычислено, %: С 78.53; Н 8.39.

1-[4-(н-Гексадецилокси)бензил]-1Н-имидазол (4в). Выход 0.20 г (52%), белые кристаллы,

т. пл. 65–66°C, R_f 0.48 (EtOH–CCl₄, 1:4). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1246 (C–O–C), 1513 (C=N), 1614 (C=C), 2849, 2916 (C₁₆H₃₃, C–H). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 0.90 т (3H, CH₃, ³J_{HH} 6.9 Гц), 1.28–1.83 м (12H, CH₂), 3.95 т (2H, CH₂O, ³J_{HH} 6.3 Гц), 5.08 с (2H, CH₂N), 6.88 д (2H, CH^{3,5}_{Ar}, ³J_{HH} 8.7 Гц), 6.91 с (1H, CH⁴_{Het}), 7.10 с (1H, CH⁵_{Het}), 7.13 д (2H, CH^{2,6}_{Ar}, ³J_{HH} 8.4 Гц), 7.69 с (1H, CH²_{Het}). Найдено, %: C 75.49; H 10.63; C₂₅H₄₁N₃O. Вычислено, %: C 75.14; H 10.63.

1-[4-(*n*-Гексадецилокси)бензил]-1H-бензимидазол (4г). Выход 0.28 г (66%), белые кристаллы, т. пл. 66–68°C, R_f 0.53 (EtOH–CCl₄, 1:6). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1246 (C–O–C), 1513 (C=N), 1612 (C=C), 2848, 2917 (C₁₆H₃₃, C–H). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 0.90 т (3H, CH₃, ³J_{HH} 6.9 Гц), 1.28–1.82 м (12H, 6CH₂), 3.94 т (2H, CH₂O, ³J_{HH} 6.9 Гц), 5.36 с (2H, CH₂N), 6.88 д (2H, CH^{3,5}_{Ar}, ³J_{HH} 8.7 Гц), 7.18 д (2H, CH^{2,6}_{Ar}, ³J_{HH} 8.7 Гц), 7.30–7.39 м (2H, CH^{5,6}_{Het}), 7.85–7.88 м (2H, CH^{4,7}_{Het}), 8.30 с (1H, CH²_{Het}). Найдено, %: C 80.11; H 10.13; C₃₀H₄₄N₂O. Вычислено, %: C 80.31; H 9.88.

1-(Адамантил-1)-2-[4-(1H-имидазол-1-илметил)фенокси]этанон (4д). Выход 0.13 г (40%), светло-желтые кристаллы, т. пл. 118–120°C, R_f 0.48 (EtOH–CCl₄, 1:3). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1231 (C–O–C), 1512 (C=N), 1611 (C=C), 1715 (C=O), 2849, 2904 (Ad, C–H). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 1.64–2.01 м (15H, Ad), 5.06 с (2H, CH₂O), 5.14 с (2H, CH₂N), 6.84 д (2H, CH^{3,5}_{Ar}, ³J_{HH} 8.4 Гц), 7.03 с (1H, CH⁴_{Het}), 7.23 д (2H, CH^{2,6}_{Ar}, ³J_{HH} 8.7 Гц), 7.27 с (1H, CH⁵_{Het}), 8.01 с (1H, CH²_{Het}). Найдено, %: C 75.46; H 7.77; C₂₂H₂₆N₂O₂. Вычислено, %: C 75.40; H 7.48.

1-(Адамантил-1)-2-[4-(1H-бензимидазол-1-илметил)фенокси]этанон (4е). Выход 0.17 г (45%), белые кристаллы, т. пл. 90–92°C, R_f 0.52 (EtOH–CCl₄, 1:3). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1233 (C–O–C), 1512 (C=N), 1612 (C=C), 1716 (C=O), 2849, 2903 (Ad, C–H). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 1.68–1.99 м (15H, Ad), 5.03 с (2H, CH₂O), 5.43 с (2H, CH₂N), 6.82 д (2H, CH^{3,5}_{Ar}, ³J_{HH} 8.7 Гц), 7.19–7.24 м (2H, CH^{5,6}_{Het}), 7.27 д (2H, CH^{2,6}_{Ar}, ³J_{HH} 8.7 Гц), 7.55–7.69 м (2H, CH^{4,7}_{Het}), 8.48 с (1H, CH²_{Het}). Найдено, %: C 77.86; H 7.23; C₂₆H₂₈N₂O₂. Вычислено, %: C 77.97; H 7.05.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Басанцев Антон Владимирович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8923-2531>

Данилин Андрей Александрович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3508-1811>

Голованов Александр Александрович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7133-3070>

Пурьгин Петр Петрович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9589-657X>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Arjomandi O.K., Kavoosi M., Adibi H.* // Bioorg. Chem. 2019. Vol. 92. P. 1. doi 10.1016/j.bioorg.2019.103277
2. *Miranda P.O., Gundersen L.-L.* // Arch. Pharm. 2010. Vol. 343. P. 40. doi 10.1002/ardp.200900149
3. *Гуревич К.Г., Ураков А.Л., Басанцев А.В., Абзалилов Т.А., Баширов И.И., Данилин А.А., Пурьгин П.П., Голованов А.А., Хайрзаманова К.А., Самородов А.В.* // Хим.-фарм. ж. 2021. Т. 55. № 8. С. 15; *Gurevich K.G., Urakov A.L., Basantsev A.V., Abzalilov T.A., Bashirov I.I., Danilin A.A., Purygin P.P., Golovanov A.A., Khayrzmanova K.A., Samorodov A.V.* // Pharm. Chem. J. 2021. Vol. 55. N 8. P. 769. doi 10.1007/s11094-021-02491-0
4. *Llona-Minguez S., Höglund A., Jacques S.A., Johansson L., Calderón-Montaño J.M., Claesson M., Loseva O., Valerie N.C.K., Lundbäck Th., Piedrafita J., Maga G., Crespan E., Meijer L., Burgos M.E., Baranczewski P., Hagbjörk A.-L., Svensson R., Wiita E., Almlöf I., Visnes T., Jeppsson F., Sigmundsson K., Jensen A.J., Artursson P., Jemth A.-S., Stenmark P., Warpman B.U., Scobie M., Helleday Th.* // J. Med. Chem. 2016. Vol. 59. N. 3. P. 1140. doi 10.1021/acs.jmedchem.5b01741
5. *Zhang Y.-Y., Liu Y., Mehboob Sh., Song J.-H., Boci T., Johnson M.E., Ghosh A.K., Jeong H.* // Xenobiotica. 2014. Vol. 44. N 5. P. 404. doi 10.3109/00498254.2013.850553
6. *Einav Sh., Glenn J.S., Yang W., Dvory-Sobol H., Choong I.C., McDowell R.* Pat. 2015152064 (2015). USA.
7. *Pu J., Kreft A.F., Aschmies S.H., Atchison K.P., Berkowitz J., Caggiano T.J., Chlenov M., Diamantidis G., Harrison B.L., Hu Y., Huryn D., Jacobsen J.S., Jin M., Lipinski K., Lu P., Martone R.L., Morris K., Sonnenberg-*

- Reines J., Riddell D.R., Sabalski J., Sun Sh.-Ch., Wagner E., Wang Y., Xu Zh., Zhou H., Resnick L.* // Bioorg. Med. Chem. 2009. Vol. 17. P. 4708. doi 10.1016/j.bmc.2009.04.052
8. *Jisue L., Jae-Goo K., Haena L., Hoon L.T., Ki-Young K., Hakwon K.* // Pharm. 2021. Vol. 13. P. 1. doi 10.3390/pharmaceutics13030312
9. *Reayi A., Hosmane R.S.* // J. Med. Chem. 2004. Vol. 47. P. 1044. doi 10.1021/jm0304257
10. *Karlık Ö., Gençer N., Karataş M.O., Ergün A., Çikrikci K., Arslan O., Alıcı B., Kılıç-Cıkla I., Özdemir N.* // Arch. Pharm. 2019. Vol. 352. N 4. P. 1800325. doi 10.1002/ardp.201800325
11. *Hamada S., Sugimoto K., Iida M., Furuta T.* // Tetrahedron Lett. 2019. Vol. 60. P. 1. doi 10.1016/j.tetlet.2019.151277
12. *Dubois J., de Figueiredo R., Thoret S., Huet C.* // Synthesis. 2007. Vol. 4. P. 529. doi 10.1055/s-2007-965896
13. *Белюсова З.П., Пурьгин П.П., Кошелев В.Н.* // Бутлеровск. сообщ. 2018. Т. 54. Вып. 6. С. 132; *Belousova Z.P., Purygin P.P., Koshelev V.N.* // Butlerov Commun. 2018. Vol. 54. N 6. P. 132. doi 10.37952/ROI-jbc-01/18-54-6-132
14. *Andreini F., Biagi G., Giorgi I., Livi O., Scartoni V.* // Farmaco. 1989. Vol. 44. P. 831.
15. *Zhao Zh., Peng Y., Dalley N.K., Cannon J.F., Peterson M.A.* // Tetrahedron Lett. 2004. Vol. 45. N 18. P. 3621. doi 10.1016/j.tetlet.2004.02.152
16. *Bie F., Yao Y., Cao H., Shi Y., Yan P., Ma J., Han Y., Liu X.* // Synth. Commun. 2021. Vol. 51. N 15. P. 2387. doi 10.1080/00397911.2021.1939056
17. *Shao X., Zheng Y., Tian L., Martín-Torres I., Echavarren A.M., Wang, Y.* // Org. Lett. 2019. Vol. 21. N 22. P. 9262. doi 10.1021/acs.orglett.9b03696
18. *Morofuji T., Shimizu A., Yoshida J.* // J. Am. Chem. Soc. 2014. Vol. 136. P. 4496. doi 10.1021/ja501093m
19. *Климова В.А.* Основные микрометоды анализа органических соединений. М.: Химия, 1972. С. 57.
20. *Кейл Б.* Лабораторная техника органической химии. М.: Мир, 1966. С. 594.
21. *Hasegawa J.-Y., Hamada M., Miyamoto T., Nishide K., Kajimoto T., Uenishi J.-I., Node M.* // Carbohydr. Res. 2005. Vol. 340. P. 2360. doi 10.1016/j.carres.2005.07.011
22. *Kuo H.-M., Cheng H.-W., Sheu H.-Sh., Lai Ch.K.* // Tetrahedron. 2013. Vol. 69. P. 5945. doi 10.1016/j.tet.2013.04.120
23. *Percec V.* Pat. 88499 (2006). USA.

Synthesis of 1-(4-Alkoxybenzyl)-1*H*-(benz)imidazoles

A. V. Basantcev^{a,*}, A. A. Danilin^a, A. A. Golovanov^b, and P. P. Purygin^a

^a Institute of Natural Sciences, S. P. Korolev Samara National Research University, Samara, 443086 Russia

^b Togliatti State University, Togliatti, 445020 Russia

*e-mail: arsenal902009@rambler.ru

Received March 27, 2022; revised March 27, 2022; accepted April 16, 2022

N-Alkylation of 1*H*-imidazole and 1*H*-benzimidazole with 4-*n*-octyloxybenzylchloride, 4-*n*-hexadecyloxybenzylchloride and 1-(adamantyl-1)-2-[4-(hydroxymethyl)phenoxy]ethanone was considered as an alternative to *O*-alkylation of 4-[(1*H*-imidazol-1-yl)methyl]phenol и 4-[(1*H*-benzimidazol-1-yl)methyl]phenol with *n*-octylbromide, *n*-hexadecylbromide and (adamantyl-1)bromomethylketone. Additionally, the efficiency of two methods was compared based on total yields of target reaction products.

Keywords: alkylation, 1*H*-imidazole, 1*H*-benzimidazole, 4-alkyloxybenzylchloride, authentic synthesis