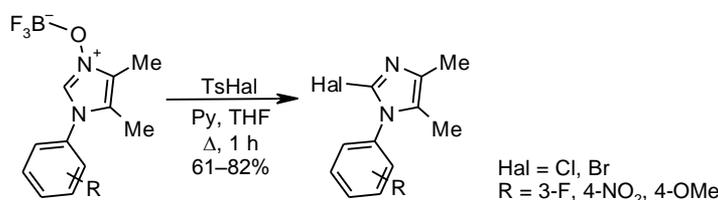


## Нуклеофильное галогенирование *N*-оксидов имидазолов

Евгений И. Адиулин<sup>1</sup>, Антон В. Кутасевич<sup>1</sup>, Виталий С. Митянов<sup>1\*</sup>,  
Иосиф И. Ткач<sup>1</sup>, Татьяна Ю. Колдаева<sup>1</sup>

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

Поступило 9.04.2015  
Принято 15.05.2015



Найден удобный метод синтеза 2-галогенопроизводных имидазола, заключающийся в *O*-ацилировании борфторидных комплексов *N*-оксидов имидазола тозилгалогенидами, которое сопровождается нуклеофильным кинезамещением 3-тозилоксигруппы галогенид-анионом. В сочетании с ранее предложенным методом синтеза *N*-оксидов 2-незамещенных 1-арилимидазолов обсуждаемый подход позволяет существенно расширить круг доступных соединений.

**Ключевые слова:** галогенимидазолы, имидазолы, *N*-оксиды имидазолов, тозилбромид, тозилхлорид, нуклеофильное кинезамещение.

Производные имидазола являются биологически активными соединениями и играют важную роль в различных биохимических процессах.<sup>1</sup> Поэтому фрагмент имидазола часто используется в качестве строительного блока при разработке новых лекарственных препаратов.<sup>2</sup> Кроме того, производные имидазола широко применяются в координационной химии, металлоорганическом и асимметрическом катализе.<sup>3</sup>

Сложность планирования синтеза многих производных имидазола заключается в том, что, в зависимости от условий, в реакцию могут вступать различные его формы: нейтральная форма, сопряженная кислота или основание, илидная (цвиттер-ионная) или карбеновая формы. Поэтому разработка новых региоселективных стратегий синтеза производных имидазола является важной.

В ходе изучения реакционной способности борфторидных комплексов *N*-оксидов имидазолов нами предложен метод введения атома галогена в имидазольный цикл, основанный на нуклеофильном кинезамещении *O*-ацилированного атома кислорода *N*-оксидной функции.

Следует отметить, что в литературе обнаружено весьма ограниченное количество примеров галогенирования *N*-оксидов имидазола и бензимидазола<sup>4</sup> подобным способом, все они сводятся к использованию  $PCl_3$ ,  $PCl_5$  или  $POCl_3$ . Впрочем, действие этих

реагентов может приводить и к дезоксигенированию без введения атома галогена. По нашим данным, взаимодействие борфторидных комплексов *N*-оксидов имидазола с  $PCl_3$  или  $POCl_3$  также не приводит к образованию 2-галогенимидазолов.

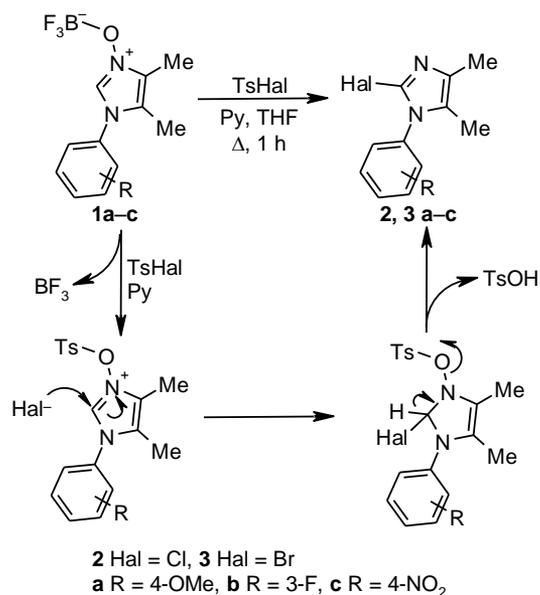
В настоящей работе в качестве ацилирующего агента и одновременно источника хлор-аниона были протестированы ацетилхлорид, этиловый эфир хлоругольной кислоты, *para*-толуолсульфонилхлорид. Реакции проводились при кипячении в ТГФ в присутствии 1 экв. пиридина, выступающего, по-видимому, одновременно в качестве нуклеофильного катализатора ацилирования и основания, способствующего отрыву протона и связывающего трифторид бора.

Было показано, что для достижения полной конверсии соединения **1a** требуется не менее 2 экв. ацетилхлорида и не менее 3 экв. этилового эфира хлоругольной кислоты, выход целевого 4,5-диметил-1-(4-метоксифенил)-2-хлор-1*H*-имидазола (**2a**) при этом составил 50–60%. В то же время при использовании 1 экв. тозилхлорида соединение **2a** было получено с выходом 80%. Так же получены 2-хлор-1*H*-имидазолы **2b,c**. Использование тозилбромиды также позволяет гладко получить соответствующие бромпроизводные **3a-c** (схема 1).

В исследованных условиях тозилфторид оказался инертен либо из-за слишком высокой прочности связи

S–F, либо вследствие связывания аниона фтора трифторидом бора с образованием  $[\text{BF}_4]^-$ . Так или иначе, даже при значительном увеличении времени реакции, а также при замене ТГФ на более высококипящий растворитель (диглим) в реакционной смеси обнаруживается только исходный борфторидный комплекс *N*-оксида имидазола. Не удалось также провести реакцию с тозилйодидом, поскольку в условиях реакции он склонен к легкому гомолитическому распаду с образованием молекулярного иода, при этом борфторидный комплекс *N*-оксида имидазола не изменяется и может быть почти количественно выделен из реакционной смеси в индивидуальном виде.

Схема 1



Предполагаемый механизм кинезамещения представлен на схеме 1. По-видимому, лимитирующей стадией является присоединение галогенид-аниона к атому С-2 *O*-тозилированного *N*-оксида имидазола. В случае как тозилхлорида, так и тозилбромид ацилирующим агентом является галогенид *N*-тозилпиридиния, но при этом бромирование протекает с заметно большей скоростью.

Интересно отметить, что продукты взаимодействия *N*-оксидов 2-незамещенных имидазолов **1a–c** с ацилгалогенидами отличаются от продуктов взаимодействия 2-незамещенных имидазолов с ацилгалогенидами. В последнем случае наблюдается гладкое ацилирование по положению 2, обусловленное, вероятно, перегруппировкой иллада, образующегося из галогенида *N*-ацилимидазолия после отрыва протона при атоме С-2 сильным основанием (триэтиламино).<sup>5</sup>

Таким образом, найден новый метод галогенирования *N*-оксидов имидазолов по атому С-2, основанный на нуклеофильном кинезамещении активированной *N*-оксидной функции. С использованием данного метода удается гладко получать 2-хлор- и 2-бромпроизводные имидазолов.

## Экспериментальная часть

ИК спектры зарегистрированы на приборе Shimadzu IRAffinity-1 FTIR в таблетках KBr. Спектры ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C записаны на спектрометре Bruker AM-300 (300 и 75 МГц соответственно) в CDCl<sub>3</sub>. Внутренний стандарт – сигналы остаточных протонов растворителя (7.27 м. д. для ядер <sup>1</sup>H и 77.0 м. д. для ядер <sup>13</sup>C). Масс-спектры записаны на приборе LKB-2000, ионизация ЭУ при 70 эВ. Элементный анализ выполнен с помощью CHN-анализатора Carlo Erba 1108. Температуры плавления определены на столике Кофлера. Для колоночной хроматографии использован оксид алюминия (по Брокману II нейтральный). Контроль за протеканием реакций и колоночной хроматографией осуществлен методом ТСХ на пластинах Silufol UV-254. Визуализация хроматограмм осуществлена парами иода или 1% раствором нингидрина с последующим нагреванием.

Получение и физико-химические характеристики соединений **1a–b** описаны нами ранее.<sup>6</sup> Тозилбромид,<sup>7a</sup> тозилфторид<sup>7b</sup> и тозилйодид<sup>7c</sup> получены согласно описанным в литературе методикам из *para*-толуолсульфината натрия.<sup>7d</sup>

**Галогенирование соединений 1a–c** (общая методика). Раствор 5 ммоль соединения **1**, 0.4 мл (5 ммоль) пиридина и 5 ммоль тозилгалогенида в 15 мл ТГФ кипятят в течение 1 ч, после чего реакционную смесь концентрируют в вакууме, остаток растворяют в 15 мл СНCl<sub>3</sub>, промывают водой и сушат над MgSO<sub>4</sub>. Растворитель отгоняют в вакууме, остаток хроматографируют на Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, элюент СНCl<sub>3</sub>.

**4,5-Диметил-1-(4-метоксифенил)-2-хлор-1H-имидазол (2a)**. Выход 80%, белый порошок, т. пл. 78–80 °С. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3008, 2944, 2919, 2846, 1890, 1650, 1604, 1584, 1510, 1458, 1397, 1379, 1300, 1275, 1250, 1170, 1184, 1103, 1029, 1015, 990, 838, 804, 778, 678, 667, 659, 625, 592, 578, 508, 459. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 7.13 (2H, д, *J* = 8.8, H Ar); 7.00 (2H, д, *J* = 8.8, H Ar); 3.86 (3H, с, OCH<sub>3</sub>); 2.18 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 1.94 (3H, с, CH<sub>3</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C,  $\delta$ , м. д.: 159.8; 132.6; 129.6; 128.7; 128.1; 125.7; 114.5; 55.4; 12.6; 9.5. Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн</sub>, %): 238 [M(<sup>37</sup>Cl)]<sup>+</sup> (33), 236 [M(<sup>35</sup>Cl)]<sup>+</sup> (100), 201 [M–Cl]<sup>+</sup> (16), 160 [M–Cl–CH<sub>3</sub>–CN]<sup>+</sup> (55). Найдено, %: C 60.79; H 5.62; N 11.75. C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>ClN<sub>2</sub>O. Вычислено, %: C 60.89; H 5.54; N 11.83.

**4,5-Диметил-1-(3-фторфенил)-2-хлор-1H-имидазол (2b)**. Выход 66%, белый порошок, т. пл. 123–125 °С. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3054, 3049, 2926, 1612, 1592, 1494, 1466, 1451, 1381, 1286, 1270, 1239, 1192, 919, 872, 800, 780, 705, 670, 662, 520. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. д.: 7.52–7.44 (1H, м, H Ar); 7.22–7.17 (1H, м, H Ar); 7.04–6.95 (2H, м, H Ar); 2.22 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 1.97 (3H, с, CH<sub>3</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C,  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 162.6 (д, <sup>1</sup>*J*<sub>CF</sub> = 247.2); 136.7 (д, <sup>3</sup>*J*<sub>CF</sub> = 9.9); 133.4; 130.6 (д, <sup>3</sup>*J*<sub>CF</sub> = 9.9); 129.1; 125.3; 123.5 (д, <sup>4</sup>*J*<sub>CF</sub> = 3.3); 116.3 (д, <sup>2</sup>*J*<sub>CF</sub> = 20.9); 115.2 (д, <sup>2</sup>*J*<sub>CF</sub> = 23.1); 12.5; 9.6. Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн</sub>, %): 226 [M(<sup>37</sup>Cl)]<sup>+</sup> (30), 224 [M(<sup>35</sup>Cl)]<sup>+</sup> (100), 211 [M(<sup>37</sup>Cl)–CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup> (5), 209 [M(<sup>35</sup>Cl)–CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup> (19), 189 [M–Cl]<sup>+</sup> (18), 95 [C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F]<sup>+</sup> (35). Найдено, %: C 58.72; H 4.55;

N 12.38. C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>ClFN<sub>2</sub>. Вычислено, %: C 58.81; H 4.49; N 12.47.

**4,5-Диметил-1-(4-нитрофенил)-2-хлор-1H-имидазол (2e).** Выход 79%, желтый порошок, т. пл. 134–136 °С. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3111, 3065, 2961, 2924, 1597 (NO<sub>2</sub>), 1533, 1523, 1390, 1368, 1350 (NO<sub>2</sub>), 1271, 1225, 1105, 1011, 989, 876, 854, 829, 750, 729, 694, 667, 646, 621, 576, 529, 492, 453. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 8.40 (2H, д, *J* = 8.8, H Ar); 7.46 (2H, д, *J* = 8.8, H Ar); 2.20 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 2.01 (3H, с, CH<sub>3</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C,  $\delta$ , м. д.: 147.6; 140.5; 134.0; 128.8; 128.6; 125.1; 124.8; 12.4; 9.7. Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 253 [M(<sup>37</sup>Cl)]<sup>+</sup> (38), 251 [M(<sup>35</sup>Cl)]<sup>+</sup> (100), 238 [M(<sup>37</sup>Cl)-CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup> (3), 236 [M(<sup>35</sup>Cl)-CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup> (10), 216 [M-Cl]<sup>+</sup> (4), 207 [M(<sup>37</sup>Cl)-NO<sub>2</sub>]<sup>+</sup> (7), 205 [M(<sup>35</sup>Cl)-NO<sub>2</sub>]<sup>+</sup> (25). Найдено, %: C 52.45; H 4.08; N 16.65. C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: C 52.50; H 4.01; N 16.70.

**2-Бром-4,5-диметил-1-(4-метоксифенил)-1H-имидазол (3a).** Выход 61%, белый порошок, т. пл. 106–107 °С. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3008, 2971, 2944, 2919, 2843, 1892, 1652, 1603, 1582, 1510, 1430, 1391, 1376, 1300, 1255, 1170, 1180, 1102, 1027, 1016, 976, 838, 802, 769, 719, 676, 659, 623, 591, 573, 502. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 7.13 (2H, д, *J* = 8.8, H Ar); 7.00 (2H, д, *J* = 8.8, H Ar); 3.87 (3H, с, OCH<sub>3</sub>); 2.20 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 1.96 (3H, с, CH<sub>3</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C,  $\delta$ , м. д.: 159.9; 134.4; 128.9; 126.9; 117.1; 114.4; 55.4; 12.7; 9.7. Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 282 [M(<sup>81</sup>Br)]<sup>+</sup> (61), 280 [M(<sup>79</sup>Br)]<sup>+</sup> (67), 201 [M-Br]<sup>+</sup> (19). Найдено, %: C 51.20; H 4.75; N 9.88. C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>BrN<sub>2</sub>O. Вычислено, %: C 51.27; H 4.66; N 9.96.

**2-Бром-4,5-диметил-1-(3-фторфенил)-1H-имидазол (3b).** Выход 63%, белый порошок, т. пл. 149–151 °С. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3043, 2924, 1611, 1590, 1513, 1456, 1443, 1378, 1268, 1236, 1189, 920, 870, 800, 770, 704, 690, 659, 521. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. д.: 7.53–7.46 (1H, м, H Ar); 7.27–7.22 (1H, м, H Ar); 7.05–6.96 (2H, м, H Ar); 2.21 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 1.99 (3H, с, CH<sub>3</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C,  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 162.6 (д, <sup>1</sup>*J*<sub>CF</sub> = 247.2); 137.5 (д, <sup>3</sup>*J*<sub>CF</sub> = 9.9); 135.0; 130.7 (д, <sup>3</sup>*J*<sub>CF</sub> = 8.9); 126.7; 123.8 (д, <sup>4</sup>*J*<sub>CF</sub> = 3.3); 116.5; 116.4 (д, <sup>2</sup>*J*<sub>CF</sub> = 20.9); 115.6 (д, <sup>2</sup>*J*<sub>CF</sub> = 23.1); 12.6;

9.8. Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 270 [M(<sup>81</sup>Br)]<sup>+</sup> (87), 268 [M(<sup>79</sup>Br)]<sup>+</sup> (89), 255 [M(<sup>81</sup>Br)-CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup> (6), 253 [M(<sup>79</sup>Br)-CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup> (6), 189 [M-Br]<sup>+</sup> (28), 95 [C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F]<sup>+</sup> (100). Найдено, %: C 48.95; H 3.90; N 10.32. C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>BrFN<sub>2</sub>. Вычислено, %: C 49.09; H 3.75; N 10.41.

**2-Бром-4,5-диметил-1-(4-нитрофенил)-1H-имидазол (3c).** Выход 80%, желтый порошок, т. пл. 154–156 °С. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3070, 2924, 2365, 1653, 1597, 1568 (NO<sub>2</sub>), 1501, 1437, 1379, 1352 (NO<sub>2</sub>), 1254, 1105, 974, 872, 856, 750, 727, 696, 660, 646, 567, 486. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 8.40 (2H, д, *J* = 8.8, H Ar); 7.46 (2H, д, *J* = 8.8, H Ar); 2.21 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 2.01 (3H, с, CH<sub>3</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C,  $\delta$ , м. д.: 147.9; 141.3; 135.6; 129.0; 126.5; 124.8; 116.1; 12.5; 9.9. Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 297 [M(<sup>81</sup>Br)]<sup>+</sup> (92), 295 [M(<sup>79</sup>Br)]<sup>+</sup> (100), 282 [M(<sup>81</sup>Br)-CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup> (3), 280 [M(<sup>79</sup>Br)-CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup> (3), 251 [M(<sup>81</sup>Br)-NO<sub>2</sub>]<sup>+</sup> (17), 249 [M(<sup>79</sup>Br)-NO<sub>2</sub>]<sup>+</sup> (18), 216 [M-Br]<sup>+</sup> (4). Найдено, %: C 44.53; H 3.45; N 14.13. C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: C 44.62; H 3.40; N 14.19.

### Список литературы

- Pastor, I. M.; Yus, M. *Curr. Chem. Biol.* **2009**, *3*, 65.
- Bonezzi, K.; Taraboletti, G.; Borsotti, P.; Bellina, F.; Rossi, R.; Giavazzi, R. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 7906.
- Jensen, T. R.; Schaller, C. P.; Hillmyer, M. A.; Tolman, W. B. *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 5881.
- (a) Ferguson, I. J.; Schofield, K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1975**, 275. (b) Lettau, H. *Z. Chem.* **1971**, *11*, 10.
- (a) Anders, E.; Boldt, H.-G.; Fuchs, R.; Gaßner, T. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 1715. (b) Belen'kii, L. I. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1986**, *22*, 587. [Химия гетероцикл. соединений **1986**, 749.]
- Mityanov, V. S.; Perevalov, V. P.; Tkach, I. I. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2013**, *48*, 1793. [Химия гетероцикл. соединений, **2012**, 1916.]
- (a) Физер, М.; Физер, Л. *Реагенты для органического синтеза*; Кнунянц, И. Л.; Ред.; Мир: Москва, 1975, т. 6, с. 23. (b) Davies, W.; Dick, J. H. *J. Chem. Soc.* **1931**, 2104. (c) Truce, W. E.; Heuring, D. L.; Wolf, G. C. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 238. (d) Титце, Л.; Айхер, Т. *Препаративная органическая химия*; Мир: Москва, 2004, с. 521.