

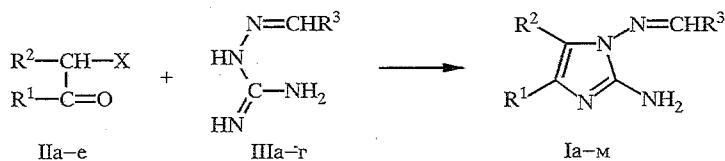
М. З. Кример, Ф. З. Макаев, Е. П. Стынгач,
А. Г. Корецкий, С. И. Погребной, А. И. Кочуг

СИНТЕЗ ЗАМЕЩЕННЫХ 2-АМИНО-1-АРИЛИДЕНАМИНОИМИДАЗОВ И 1-АРИЛИДЕНАМИНОИМИДАЗО[1,2-*a*]ИМИДАЗОВ

Предложен новый способ получения 2-амино-1-арилиденаминоимидазолов. Реакцией последних с α -галогенкетонами в зависимости от условий синтезирован ряд производных 1-арилиденамино-3-ацилметил-2-иминоимидазолинов и 1-арилиденаминоимидазо[1,2-*a*]имидазолов.

В литературе имеются ограниченные сведения о получении 2-амино-1-арилиденаминоимидазолов (I) [1—3]. Известны лишь единичные примеры образования ряда этих соединений взаимодействием таких ароматических α -галогенкетонов (II), как фенацилбромид, его 4-метил-, 4-бром- и 4-хлорпроизводные, а также дезилхлорид, с ацетофенон- или бензальдегидгуанилгидразонами (III) [2, 3]. Реакции проводят при кипячении реагентов II и III, взятых в молярном соотношении 1 : 2, в этаноле или ацетоне с последующим выделением образующихся имидазолов I (способ А).

В настоящей работе рассмотрена возможность расширения области применения данной реакции. С этой целью в реакцию конденсации кроме указанных выше фенацилбромида, его 4-хлорпроизводного, дезилхлорида и бензальдегидгуанилгидразона были введены также 2,4-дихлор-, 4-фенил-, 4-метоксифенацилбромиды и 4-метокси-, 2,4-дихлор- и 3-нитробензальдегидгуанилгидразоны (см. схему).



Ia—m, IIa—d $X = Br$, $R^2 = H$, Ia,d,j,k, IIa $R^1 = Ph$, Ii6,3,m, IIb $R^1 = 2,4-Cl_2C_6H_4$, Ib, IIb $R^1 = 4-PhC_6H_4$, Ii, IIr $R^1 = MeOC_6H_4$; Ii, IIId $R^1 = 4-ClC_6H_4$; Ir $X = Cl$, $R^1 = R^2 = Ph$; Ia—g, IIIa $R^3 = Ph$, IIde, IIIb $R^3 = MeOC_6H_4$, Ijk—k, IIIb $R^3 = 2,4-Cl_2C_6H_3$, IIl, m, IIIr $R^3 = 3-NO_2C_6H_4$

Однако уже при проведении в описанных в литературе условиях (способ А) конденсации гидразона IIIa с бромкетоном IIb наблюдалось сильное осмолнение реакционной массы и целевой имидазол Iб удалось выделить лишь с выходом 32 %. Еще более сложно протекали в этих условиях реакции галогенкетонов IIa—e с гидразонами IIIb—g. Во всех случаях мы получили трудноразделяемые смеси продуктов, из которых с низкими выходами были выделены только имидазолы Iд—ж, л, а попытки выделить индивидуальные имидазолы Iз—к, м оказались безуспешными. Не привело к желаемому результату и варьирование условий конденсации (порядок и продолжительность добавления реагентов II и III, снижение температуры от 80 ° до 20 °C).

В то же время нами обнаружено, что если в качестве конденсирующего агента применить едкий натр, то реакция, приводящая к образованию имидазолов I, IV—VI, становится основным процессом и не зависит от природы исходных соединений II и III. При этом лучшие выходы имидазолов

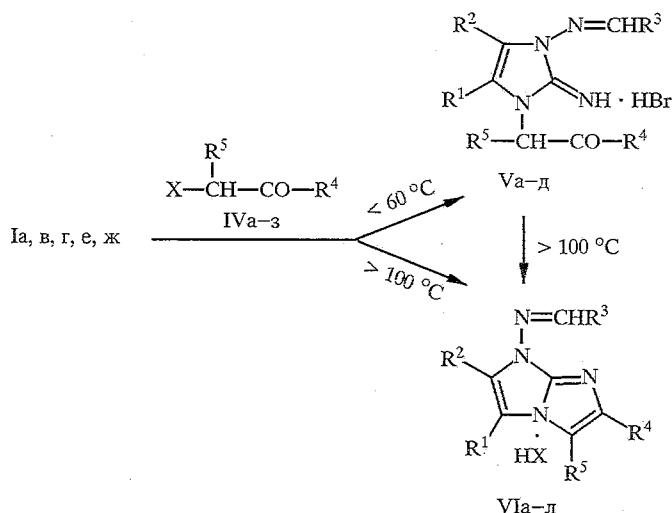
Ia—м (см. табл.) достигаются при комнатной температуре в среде этанола и использовании эквимолярных количеств едкого натра и реагентов II и III (способ Б). Отметим также, что указанный способ позволяет не только существенным образом подавить протекание нежелательных процессов, но и обеспечивает сокращение в два раза расхода гидразонов III.

Строение полученных имидазолов Ia—м подтверждено данными элементного анализа, а некоторых из них — также с помощью спектроскопии ПМР (см. таблицу и экспериментальную часть). Характеристики имидазолов Ia,г ($T_{пл}$ и R_f) полностью совпадают с характеристиками образцов, полученных по способу А, а также с приведенными в литературе. Кроме того, имидазолы Ie,л были превращены гидразинолизом в соответствующие 1,2-диаминоимидазолы, описанные ранее [1, 2].

Как известно [4—6], взаимодействие гетероциклов, содержащих фрагменты $\text{H}_2\text{N}-\text{C}=\text{N}$, с α -галогенкетонами приводит к образованию конденсированных имидазогетероциклических систем. Однако, за исключением единичного примера [7], в литературе отсутствовали сведения об участии в подобных реакциях 2-амино-1-арилиденаминоимидазолов. В связи с этим нами было изучено взаимодействие синтезированных имидазолов Ia—к с α -галогенкетонами (IV).

При кипячении имидазолов Ia,в,г,е,ж с α -галогенкетонами IVa—ж в ацетоне, подобно реакции 1-метил-2-аминоимидазола с α -бромкетонами [5], нами были получены бромгидраты соответствующих 1-арилиденамино-3-ацилметил-2-имино-4-фенилимидалинов Va—д (см. табл.). На примере имидазолинов Va,б было найдено, что их кипячение в этаноле приводит к отщеплению молекулы воды с образованием бромгидратов соответствующих 1-арилиденаминоимидазолов [1,2- α]имидалинов VIa,б.

Наиболее полно гетероциклизация имидазолинов Va,б протекает при их кипячении в таких растворителях, как диоксан или ДМФА, позволяющих повысить температуру реакционной массы до 100 °C и выше. Как оказалось, в этих условиях в циклоконденсацию с α -галогенкетонами могут вступать и синтезированные 1-арилиденаминоимидазолы. Таким путем из имидазолов Ia,в,г,е,ж в одну стадию были синтезированы соответствующие производные имидазо[1,2- α]имидалинов VIa—л (см. таблицу и экспериментальную часть).



IVa—е, Va—д $\text{X} = \text{Br}$, $\text{R}^1 = \text{R}^3 = \text{Ph}$, $\text{R}^2 = \text{R}^5 = \text{H}$, а $\text{R}^4 = \text{Ph}$, б $\text{R}^4 = 2,4\text{-Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3$, в $\text{R}^4 = \text{MeOC}_6\text{H}_4$, г $\text{R}^4 = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$, д $\text{R}^4 = 4\text{-FC}_6\text{H}_4$, е $\text{R}^4 = 4\text{-PhC}_6\text{H}_4$; IVж $\text{X} = \text{Cl}$, $\text{R}^4 = t\text{-Bu}$, $\text{R}^5 = \text{H}$; IVз $\text{X} = \text{Br}$, $\text{R}^4 = 2,4\text{-Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3$, $\text{R}^5 = n\text{-C}_5\text{H}_{11}$; IVа—ж $\text{R}^2 = \text{R}^5 = \text{H}$, $\text{R}^3 = \text{Ph}$, а $\text{R}^1 = \text{R}^4 = \text{Ph}$, б $\text{R}^1 = \text{Ph}$, $\text{R}^4 = 2,4\text{-Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3$, в $\text{R}^1 = \text{Ph}$, $\text{R}^4 = t\text{-Bu}$, г $\text{R}^1 = 4\text{-PhC}_6\text{H}_4$, $\text{R}^4 = \text{Ph}$, д $\text{R}^1 = \text{R}^4 = 4\text{-PhC}_6\text{H}_4$, е $\text{R}^1 = 4\text{-PhC}_6\text{H}_4$, $\text{R}^4 = 2,4\text{-Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3$, ж $\text{R}^1 = \text{R}^4 = \text{Ph}$; VIз $\text{R}^1 = 4\text{-PhC}_6\text{H}_4$, $\text{R}^2 = \text{H}$, $\text{R}^3 = \text{Ph}$, $\text{R}^4 = 2,4\text{-Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3$, $\text{R}^5 = n\text{-C}_5\text{H}_{11}$; VIи $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{R}^4 = \text{Ph}$, $\text{R}^3 = 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$, $\text{R}^5 = \text{H}$; VIк, л $\text{R}^1 = \text{Ph}$, $\text{R}^2 = \text{R}^5 = \text{H}$, $\text{R}^3 = 2,4\text{-Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3$, к $\text{R}^4 = \text{Ph}$, л $\text{R}^4 = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$

Характеристики синтезированных соединений I, IV—VI, VIII—XI

Соединение	$T_{\text{пл.}}, ^\circ\text{C}^*$	Брутто-формула	Найдено, %				Выход, %* ²
			C	H	Cl (или Br)	N	
Ia	213 (разл.)* ³	C ₁₆ H ₁₄ N ₄	—	—	—	—	76 (78)
Іб	210...212	C ₁₆ H ₁₂ Cl ₂ N ₄	57,84 58,02	3,81 3,65	21,75 21,41	17,16 16,92	65 (32)
Ів	213...214	C ₂₂ H ₁₈ N ₄	78,36 78,08	5,18 5,36	—	16,80 16,56	62 (47)
Іг	201...203* ³	C ₂₂ H ₁₈ N ₄	—	—	—	—	49 (42)
Ід	197...198	C ₁₇ H ₁₆ N ₄ O	68,66 69,85	5,70 5,52	—	19,30 19,16	56 (25)
Іе	200...201	C ₂₃ H ₂₀ N ₄ O	75,27 74,98	5,18 5,47	—	15,03 15,21	41 (36)
Іж	221...222	C ₁₆ H ₁₂ Cl ₂ N ₄	57,80 58,02	3,48 3,65	21,80 21,46	17,15 16,92	73 (38)
Із	142...143	C ₁₆ H ₁₀ Cl ₄ N ₄	48,30 48,03	2,35 2,52	35,81 35,45	17,81 14,00	45
Іи	220 (разл.)	C ₁₇ H ₁₄ Cl ₂ N ₄ O	56,31 56,53	4,12 3,91	20,01 19,63	15,74 15,51	46
Ік	212...213	C ₁₆ H ₁₁ Cl ₃ N ₄	53,01 52,75	3,31 3,05	28,54 28,82	14,30 15,39	49
Іл	236...238	C ₁₆ H ₁₃ N ₅ O ₂	62,30 62,52	4,43 4,27	—	22,98 22,80	54 (28)
Ім	184...186	C ₁₆ H ₁₁ Cl ₂ N ₅ O ₂	51,03 51,20	3,17 2,96	19,06 18,65	18,44 18,67	48
Іа	233...235	C ₂₄ H ₂₀ N ₄ O·HBr	62,27 62,48	4,76 4,59	17,83 17,32	12,35 12,14	80
Іб	230...231	C ₂₄ H ₁₈ Cl ₂ N ₄ O·HBr	54,17 54,36	3,84 3,61	—	10,39 10,57	67
Ів	245...247	C ₂₅ H ₂₂ N ₄ O ₂ ·HBr	61,39 61,11	4,95 4,72	16,47 16,26	11,30 11,40	73
Іг	238...240	C ₂₄ H ₁₉ ClN ₄ O·HBr	57,92 58,14	4,21 4,07	—	11,19 11,30	68
Ід	248...250	C ₂₄ H ₁₉ FN ₄ O·HBr	60,35 60,14	4,12 4,21	—	11,80 11,69	72
ІІа	219...221	C ₂₄ H ₁₈ N ₄ ·HBr	65,29 65,02	4,21 4,32	18,30 18,02	12,78 12,64	76 (90)
ІІб	238...239	C ₂₄ H ₁₆ Cl ₂ N ₄ ·HBr	56,03 56,28	3,47 3,35	—	11,18 10,94	68 (80)
ІІв	233...234	C ₂₂ H ₂₂ N ₄	77,35 77,16	6,38 6,48	—	16,51 16,36	57
ІІг	233...235	C ₃₀ H ₂₂ N ₄ ·HBr	69,51 69,37	4,31 4,46	15,50 15,38	10,62 10,79	76
ІІд	225...227	C ₃₆ H ₂₆ N ₄ ·HBr	72,35 72,61	4,79 4,57	13,25 13,42	9,60 9,41	96
ІІе	248...250	C ₃₀ H ₂₀ Cl ₂ N ₄ ·HBr	61,48 61,25	3,78 3,60	—	9,45 9,52	66
ІІж	229...230	C ₃₀ H ₂₂ N ₄ ·HBr	69,58 69,37	4,60 4,46	15,18 15,38	10,94 10,79	54
ІІз	245...246	C ₃₅ H ₃₀ Cl ₂ N ₄ ·HBr	63,60 63,84	4,87 4,75	—	8,42 8,51	71
ІІи	225	C ₃₁ H ₂₄ N ₄ O	79,23 79,46	5,35 5,16	—	12,18 11,96	64
ІІк	209...211	C ₂₄ H ₁₆ Cl ₂ N ₄	67,08 66,83	3,56 3,74	16,75 16,44	12,75 12,99	79
ІІл	235	C ₂₄ H ₁₅ Cl ₂ N ₄	70,16 66,99	3,44 3,51	16,32 16,48	13,21 13,02	68

* Соединения перекристаллизованы: Ia — из смеси диоксана—вода, 2 : 1; Iб, в, Iе — из ацетона; Iг — из бензола; Iд — Iз, и — из диоксана; Iж, к — Iл — из метанола; Iм — из этанола.

*2 В скобках указан выход соединений Ia-м и VIa,б, полученных соответственно по способу А и из имидазолинов Va,б.

*3 Температура плавления соответствует литературным данным [2].

Строение имидазолинов V и имидазо[1,2-*a*]имидазолов VI подтверждено данными элементного анализа и ИК спектров. В ИК спектрах имидазолинов V наблюдаются полосы поглощения в области 1640...1670, 1680...1710 и 3160...3280 см^{-1} , свидетельствующие о наличии азометиновой, карбонильной и иминной групп. В ИК спектрах соединений VI отсутствуют полосы поглощения, характерные для групп CO и NH, что указывает на замыкание второго имидазольного цикла.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры получены на приборе UR-20 в таблетках КВг, спектры ПМР — на спектрометре Bruker AC-80 (80 МГц) в ДМСО- D_6 , внутренний стандарт ТМС, химические сдвиги приведены по шкале δ . Температуры плавления определяли на нагревательном блоке Boetius и не корректировали. Контроль за ходом реакций и оценку индивидуальности веществ осуществляли с помощью ТСХ на пластинках Silufol UV-254 в системе хлороформ—изопропанол, 10 : 1. Выходы, температуры плавления и данные элементного анализа полученных соединений приведены в таблице.

Бензальдегидгуанилгидразон (IIIa). К 2,70 г (0,02 моль) карбоната аминогуанидина последовательно добавляют 3 мл воды, 2,2 г (0,02 моль) бензальдегида и 6 мл 20% соляной кислоты. После прекращения выделения углекислого газа смесь нагревают до кипения, затем охлаждают, добавляют 3,5 мл 40% водного раствора едкого кали и вновь кипятят в течение 5 мин. Реакционную массу охлаждают, выделившийся осадок отфильтровывают, промывают водой до pH 7, высушивают и перекристаллизовывают из этанола. Получают 2,5 г (79%) гидразона IIIa. $T_{\text{пл}}$ 177 °C. Лит. $T_{\text{пл}}$ 178 °C [8].

Аналогично из соответствующих альдегидов синтезируют остальные гидразоны IIIб—г.

4-Метоксибензальдегидгуанилгидразон (IIIб). Выход 70%. $T_{\text{пл}}$ 185 °C. Спектр ПМР: 3,77 (3Н, с, CH_3O), 5,48...5,69 (4Н, уш. с, NH_2 , NH, C=NH), 6,84...7,67 (4Н, м, Наром), 7,98 м. д. (1Н, с, N=CH). Найдено, %: C 56,48, H 6,17, N 29,03. $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}$. Вычислено, %: C 56,23, H 6,29, N 29,15.

2,4-Дихлорбензальдегидгуанилгидразон (IIIв). Выход 74%. $T_{\text{пл}}$ 210 °C. Спектр ПМР: 5,57...5,81 (4Н, уш. с, NH_2 , NH, C=NH), 6,11...7,52 (3Н, м, Наром), 8,13 м. д. (1Н, с, N=CH). Найдено, %: C 41,35, H 3,60, Cl 30,94, N 24,41. $\text{C}_8\text{H}_8\text{Cl}_2\text{N}_4$. Вычислено, %: C 41,58, H 3,49, Cl 30,69, N 24,25.

3-Нитробензальдегидгуанилгидразон (IIIг). Выход 85%. $T_{\text{пл}}$ 205 °C. Спектр ПМР: 5,67...5,83 (4Н, уш. с, NH_2 , NH, C=NH), 6,14...8,03 (4Н, м, Наром), 8,12 м. д. (1Н, с, N=CH). Найдено, %: C 46,20, H 4,54, N 33,95. $\text{C}_8\text{H}_9\text{N}_5\text{O}$. Вычислено, %: C 46,37, H 4,38, N 33,80.

2-Амино-1-арилиденаминоимидазолы (Ia—м) (общая методика). А. Раствор 0,01 моль α -галогенкетона II и 0,02 моль гидразона III в 10 мл этанола или ацетона кипятят в течение 1,5...3 ч. Реакционную смесь охлаждают, вышавший осадок отфильтровывают, промывают горячей водой, сушат и кристаллизуют. Этанол применяют для получения имидазолов Ia—г, ацетон — имидазолов Iд, е; в случае имидазолов Iж и Iл реакцию проводят в ацетоне при комнатной температуре в течение 10...12 ч.

Б. К перемешиваемому раствору 0,02 моль α -галогенкетона II и 0,02 моль гидразона III в 30 мл этанола добавляют по каплям в течение ~0,5 ч раствор 0,8 г (0,02 моль) едкого натра в 15 мл этанола. Наблюдается разогревание реакционной массы до 40...45 °C и образование осадка. Реакционную смесь выдерживают при комнатной температуре в течение 10...12 ч, осадок отфильтровывают, промывают горячей водой, сушат и кристаллизуют.

2-Амино-1-бензилиденамино-4-фенилимидазол (Ia). Спектр ПМР: 6,21 (2Н, с, NH_2), 7,18...7,96 (10Н, м, Наром), 8,02 (1Н, с, C=CH), 8,58 м. д. (1Н, с, C=CH).

2-Амино-1-(3-нитробензилиден)-4-фенилимидазол (Iл). Спектр ПМР: 6,44 (2Н, с, NH_2), 7,28...8,27 (10Н, м, Наром), 8,42 м. д. (1Н, с, C=CH).

2-Амино-1-(3-нитробензилиден)-4-(2,4-дихлорфенил)имидазол (Iм). Спектр ПМР: 6,40 (2Н, с, NH_2), 7,54...8,21 (7Н, м, Наром), 8,29 (1Н, с, N=CH), 8,34 м. д. (1Н, с, C=CH).

Бромгидраты 1-арилиденамино-3-ацилметил-2-амино-4-фенилимидазолинов (Va—д) (общая методика). К раствору 0,01 моль имидазола Ia в 10 мл ацетона добавляют при перемешивании раствор 0,01 моль соответствующего галоидкетона IV в 5 мл ацетона. Реакционную

смесь кипятят в течение 8 ч, охлаждают, осадок бромгидрата **Va**—д отфильтровывают, тщательно промывают ацетоном и сушат.

Бромгидрат 1-бензилиденамино-2-имино-4-фенил-3-фенацилимида (Va). ИК спектр: 1665 (N=CH), 1690 (C=O), 3260 cm^{-1} (C=NH). Спектр ПМР: 5,75 (2H, с, CH₂), 7,05...7,51 (15H, м, Наром), 7,60...8,09 м. д. (3H, м, C=CH, N=CH, C=NH).

Производные имидазо[1,2-*a*]имида (VIa—л). А. Из имидазолов Ia—к. Смесь 0,005 моль имидазола Ia—к и 0,005 моль α -галогенкетона IV в 30...40 мл диоксана, ДМФА или смеси ДМФА—диоксан (1 : 1) кипятят 6...8 ч. Охлаждают, осадок отфильтровывают, промывают ацетоном и сушат. Диоксан используют в качестве растворителя при получении имидазо[1,2-*a*]имида (VIa, б, г—з, ДМФА и ДМФА—диоксан (1 : 1)—соединений VIк и VIв, и, л соответственно.

Б. Из имидазолинов (Va, б). Раствор 3,7 г (0,008 моль) имидазолина V в 40 мл диоксана кипятят 6 ч. Охлаждают, осадок отфильтровывают, промывают ацетоном, сушат и получают имидазо[1,2-*a*]имида VIa. Аналогичным образом из имидазолина VIIb получают имидазо[1,2-*a*]имида VIb.

Бромгидрат 1-бензилиденамино-3,6-дифенилимида (VIa). ИК спектр: 1660 cm^{-1} (N=CH). Спектр ПМР: 7,46...7,88 (15H, м, Наром), 7,88...8,44 м. д. (3H, м, C=CH, N=CH).

Бромгидрат 1-бензилиденамино-3,6-ди[(4-фенил)фенил]имида (VIa). ИК спектр: 1670 cm^{-1} (N=CH). Спектр ПМР: 7,48...7,86 (23H, м, Наром), 7,95...8,12 м. д. (3H, м, C=CH), N=CH).

1,2-Диамино-4-фенилимида. Смесь 2,9 г (0,01 моль) имидазола Iл, 3 мл гидразингидрата и 10 мл этиленгликоля выдерживают при 160...170 °C в течение 6 ч. Охлаждают, выливают в воду, образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают водой и кристаллизуют из этанола. Получают 1,13 г (75%) 1,2-диамино-4-фенилимида. $T_{\text{пл}}$ 241...243 °C (разл.), по данным [1, 2], $T_{\text{пл}}$ 242...243 °C (разл.). Аналогично из имидазола Ie получают с выходом 70% 1,2-диамино-4,5-дифенилимида. $T_{\text{пл}}$ 226...227 °C (метанол). Лит. $T_{\text{пл}}$ 227...228 °C [2].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Hetzheim A., Peters O., Beyer H. // Chem. Ber. — 1967. — Bd 100. — S. 3418.
2. Beyer H., Hetzheim A., Honeck H., Ling L. D. // Chem. Ber. — 1968. — Bd 101. — S. 3151.
3. Pyl Th., Melde S., Beyer H. // Ann. — 1963. — Bd 663. — S. 108.
4. Djerassi C., Petit G. R. // J. Amer. Chem. Soc. — 1956. — Vol. 76. — P. 4470.
5. Прийменко Б. А., Кочергин П. М. // ХГС. — 1971. — № 12. — С. 1692.
6. Мусеев И. К., Земцова М. Н., Макарова Н. В. // ХГС. — 1994. — № 7. — С. 867.
7. Дзимко В. М., Иващенко А. В. // ХГС. — 1973. — № 9. — С. 1190.
8. Beilsteins Handbuch der Organischen Chemie. — Berlin: Springer Verlag, 1931. — Bd 7(I). — S. 127.