

Е. В. Александрова, А. Н. Кравченко,^{а*} П. М. Кочергин^б

МЕТОДЫ СИНТЕЗА ГАЛОГЕНИМИДАЗОЛОВ

(ОБЗОР)

Обобщены и систематизированы литературные данные по методам синтеза галогенимидазолов.

Ключевые слова: бромимидазолы, имидазолы, иодимидазолы, фторимидазолы, хлоримидазолы, фотосинтез.

Галогенимидазолы – важная группа соединений, используемых в качестве синтонов в синтезе различных производных имидазола и построенных на его основе конденсированных гетероциклических систем, в том числе с узловым атомом азота. Некоторые производные галогенимидазолов обладают высокой биологической активностью и находят применение в качестве лекарственных препаратов для лечения гипертонии [1], а также химических средств защиты растений [2].

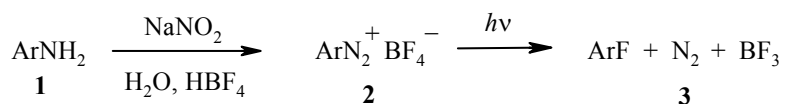
В монографии [3] и обзорных статьях [4–6] отражены работы по синтезу галогенимидазолов, опубликованные, в основном, до середины XX в. Однако важнейшие исследования по разработке более простых препаративных методов получения этих соединений были выполнены за последние 55–60 лет. Обсуждению этих методов посвящен настоящий обзор.

1. Синтез фторимидазолов

Для синтеза фторимидазолов не применяется используемое для получения бром-, иод- и хлоримидазолов прямое галогенирование обработкой имидазолов соответствующими галогенами или галогенотдающими реагентами (гипохлоритом натрия, N-галогенсукцинимидами, PCl₅ и др.), как будет описано ниже.

Основным путем синтеза рассматриваемых соединений является реакция фотохимического расщепления борфторидов имидазолийдiazония.

Впервые указанный метод был предложен для превращения ароматических аминов **1** через соли diaзония **2** во фторарены **3** [7, 8], при этом было установлено, что соли типа **2** являются более устойчивыми соединениями по сравнению с солями типа ArN₂⁺X⁻, где X = галоген.

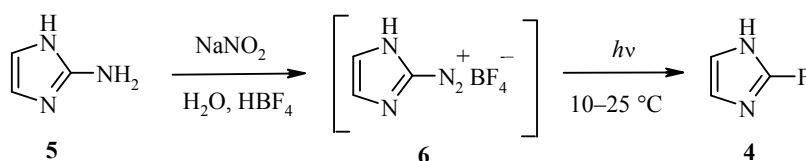


* Здесь и далее в номере фамилия автора, с которым следует вести переписку, отмечена звездочкой.

Аминоимидазолы, в отличие от ароматических аминов, неустойчивы, поэтому их диазотирование в приведенных ниже примерах (раздел 1.1) проводилось нитритом натрия в 50% водной HBF_4 в токе азота при $-5 \div -10^\circ\text{C}$. Полученные борфториды имидазолилдиазония без их выделения подвергали облучению ртутной лампой мощностью 450 Вт. В результате фотохимической реакции диазогруппа заменяется на атом фтора с образованием соответствующего 2-фтор- или 4(5)-фторимидазола.

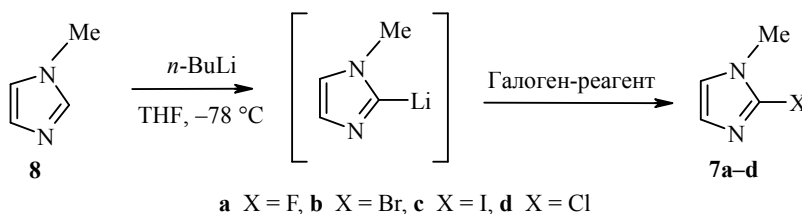
1.1. Синтез 2-фторимидазолов

Первый представитель рассматриваемой группы соединений – 2-фторимидазол **4** был синтезирован с выходом 30% из 2-аминоимидазола **5** через соль **6** [9, 10].



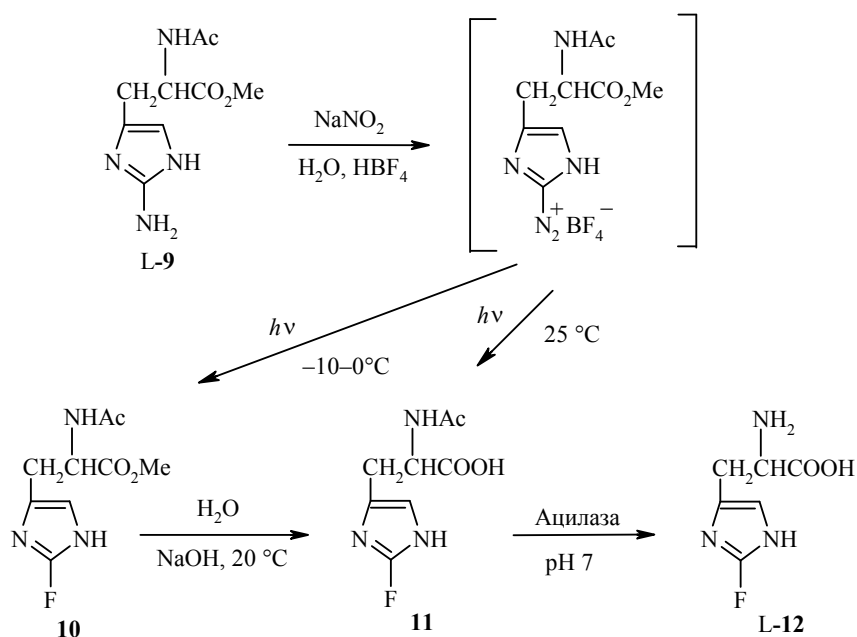
По аналогичной схеме получены 4(5)-метил-2-фторимидазол [11] и 2-фторбензимидазол [12], а диазотированием соответствующего амина в HCl – 2-хлоримидазол [13] и 1-метил-2-хлоримидазол [13, 14] (раздел 2.1).

Для синтеза 1-метил-2-фторимидазола **7a** использовался общий метод получения 2-галоген-1-метилимидазолов **7a–d** (выходы 55–80%) литиированием 1-метилимидазола **8** с последующей обработкой промежуточного 2-литийпроизводного галоген-реагентом – FClO_3 , Br_2 , I_2 [15], Cl_2 , CCl_3COCl , CCl_4 , C_2Cl_6 [16].

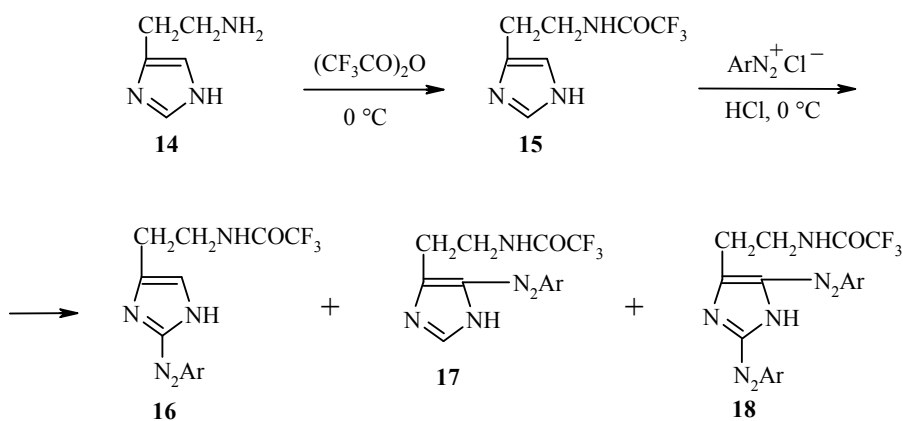


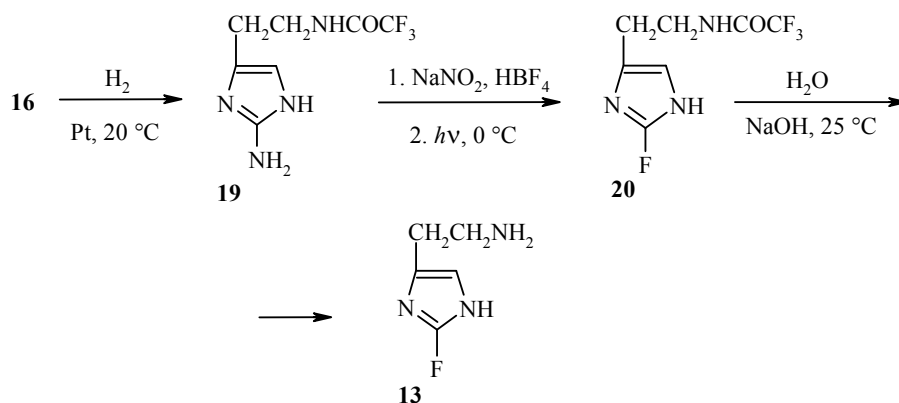
Аналогично реакцией 1-метил-2,5-диодимидазола с BuLi и далее обработкой 2-литийпроизводного FClO_3 синтезирован 5-иод-1-метил-2-фторимидазол (выход 49%) [15].

В работе [17] описаны методы получения 2-фторзамещенных по имидазольному циклу важных природных соединений – L-гистидина и гистамина. При этом в качестве промежуточных были получены и другие производные 2-фторимидазола. Так, диазотирование метилового эфира α -(N-ацетил)-L-гистидина **L-9** и последующее фотохимическое расщепление промежуточной соли диазония при $-10-0$ или 25°C привели к образованию эфира **10** (выход 32%) и кислоты **11**, которая без выделения подвергалась обработке ацилазой, что привело к фтор-L-гистидину **L-12** (выход 77% в расчете на эфир **10**) [17].

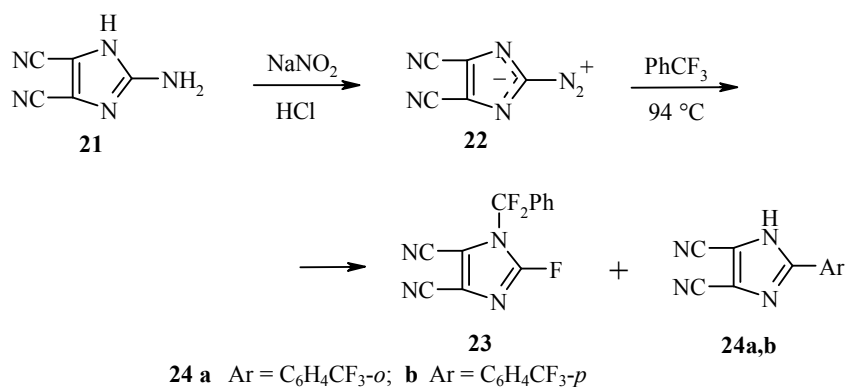


2-Фторзамещенный по гетероциклу гистамин **13** синтезирован из гистамина **14** в пять стадий. Азосочетание N-трифторацетилгистамина **15** и хлорида арилдиазония привело к смеси азо- и диазопродуктов **16–18** (выход целевого изомера **16** 72%). Гидрированием соединения **16** получен амин **19** (выход 90%), а из него путем диазотирования и фотохимического превращения – N-трифторацетилфторгистамин **20** (выход 37% на амин **19**). Гидролизом последнего получен целевой фторгистамин **13**, выделенный в виде пикрата [17].

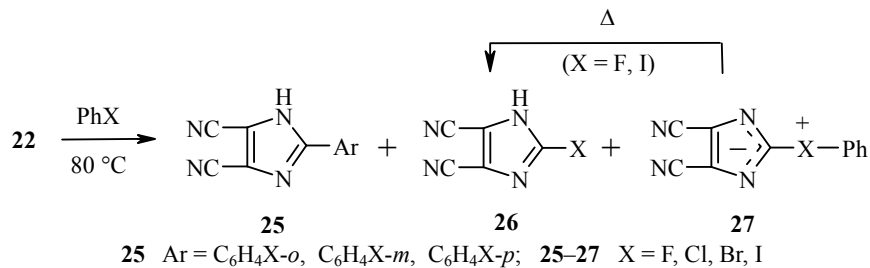




Диазотирование 2-амино-4,5-дицианоимидазола (**21**) приводит с количественным выходом к 2-дiazосоединению **22**, которое имеет цвиттер-ионное строение и обладает взрывчатыми свойствами [18, 19]. Пиролизом соединения **22** в PhCF_3 при 94°C получена смесь продуктов **23** и **24** с выходами 27 и 20% соответственно [18].



Более сложно протекает пиролиз соединения **22** при нагревании в галогенбензолах. В этом случае образуются смеси соединений типа **25–27**. При пиролизе во фторбензоле выход смеси продуктов **25** составил 50% (соотношение *o*- : *m*- : *p*-изомеров = 58:34:8) [18]. Соединения **27** (X = F, I) выделить не удалось, так как в условиях реакции они превращаются в 1-фенил-2-фтор(иод)имидазолы **26** (выходы ~23%) [18].

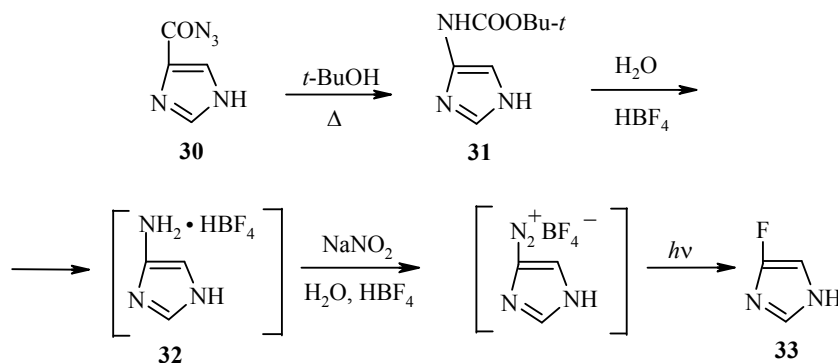


Взаимодействие 2-бром-1-метилимидазола **28** с KF в диглиме в присутствии 18-краун-6-эфира приводит к 2-фторпроизводному **29** с выходом 89% [20].

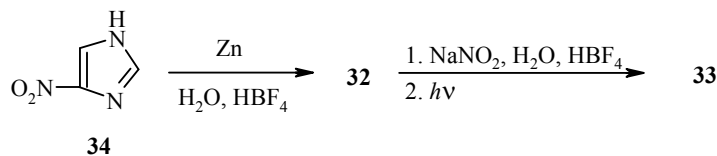


1.2. Синтез 4(5)-фтор- и 4,5-дифторимидазолов

Описаны пути получения 4(5)-фторимидазолов из производных имидазол-4(5)-карбоновой кислоты и 4(5)-нитроимидазолов. Так, азид имидазол-4(5)-карбоновой кислоты **30** через *трет*-бутилкарбамат **31** (выход 41%), гидролиз последнего водной HBF₄ до гидроборфтората **32** с последующими диазотированием и фотохимическим расщеплением, был превращен в 4(5)-фторимидазол (**33**) с выходом 41% на карбамат **31** [9, 10].



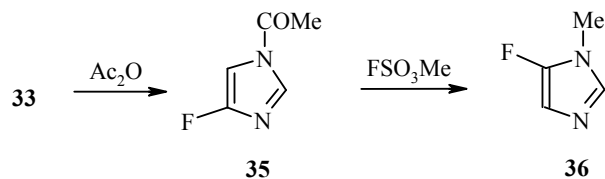
Более простой метод синтеза соединения **33** основан на применении доступного 4(5)-нитроимидазола (**34**), восстановлением которого цинковой пылью в 50% водной HBF₄ был получен гидроборфторат **32**, превращенный, как описано выше, во фторимидазол **33** с выходом 17–40% на нитросоединение **34** [17, 21, 22].



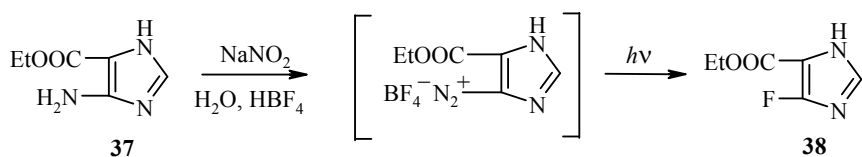
Аналогичным путем группа NO₂ была заменена на фтор при синтезе 1-метилзамещенных 4-фтор- и 5-фторимидазолов [11, 14], а также 2-метил-4(5)-фторимидазола [23]. Выходы указанных продуктов составляют 20–25% на исходные нитроимидазолы.

Ацетилированием 4(5)-фторимидазола (**33**) был получен 1-ацетил-4-фторимидазол **35** (выход 80%), обработка которого метиловым эфиром

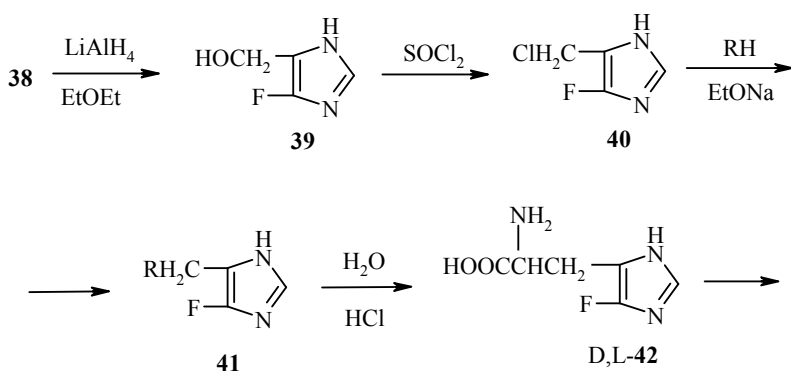
фторсульфоновой кислоты привела к 1-метил-5-фторимидазолу **36** (выход 79%) [11].

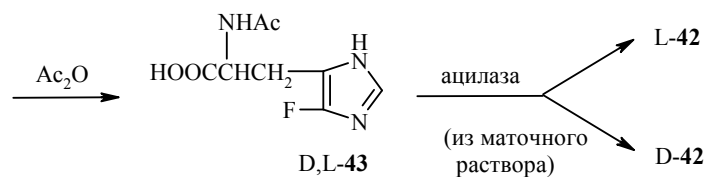


Синтез 4-фторзамещенных по имидазольному циклу гистидина и гистамина был осуществлен через ряд 4(5)-фторпроизводных имидазола [9, 10]. Так, диазотированием эфира аминокислоты **37** с последующим фотолизом промежуточной соли диазония был получен ключевой продукт – этиловый эфир 4(5)-фторимидазол-5(4)-карбоновой кислоты (**38**) с выходом 39% [9, 10].

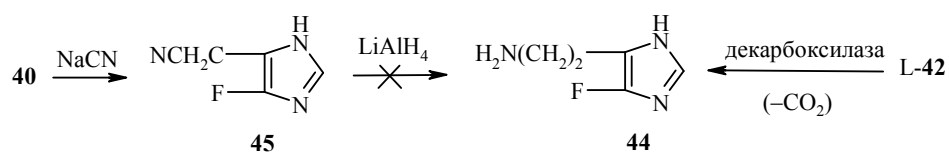


Восстановлением эфира **38** LiAlH_4 получен спирт **39** (выход 40%), обработка которого SOCl_2 привела к хлорметильному производному **40**, применявшемуся далее без очистки. При синтезе фторзамещенного гистидина взаимодействием соединения **40** с ацетиламино말로новым эфиром синтезирован диэфир **41** (выход 26%), а из него путем гидролиза и декарбоксилирования – замещенный D,L-гистидин D,L-**42** (выход 82% на эфир **41**) [10]. Последний был расщеплен на антиподы его ацилированием и далее деацелированием ацилазой промежуточного рацемата D,L-**43**. Выход фтор-L-гистидина L-**42** составил 73% на аминокислоту D,L-**42**. Из маточного раствора после выделения продукта L-**42** был выделен фтор-D-гистидин D-**42** с выходом 41% на рацемат D,L-**42** [10].

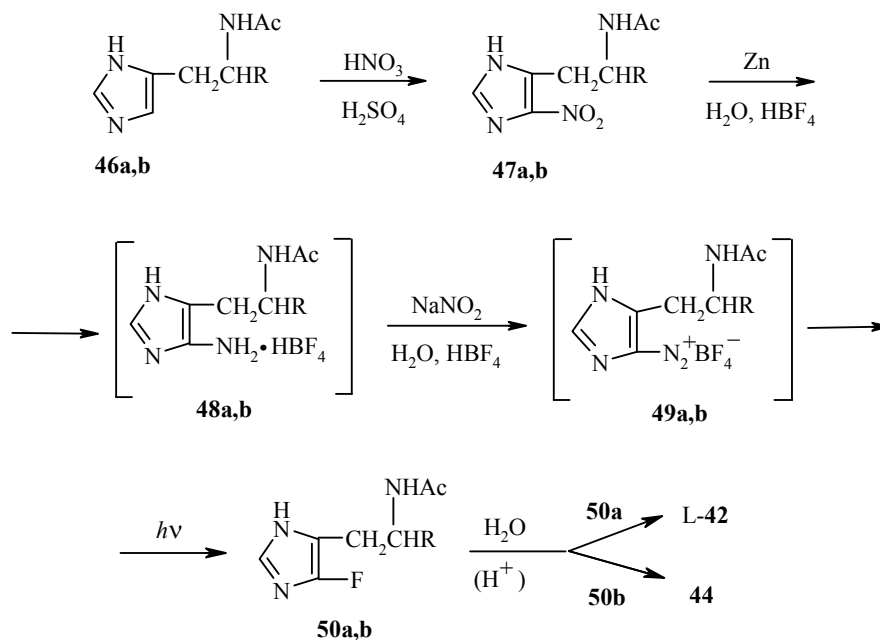




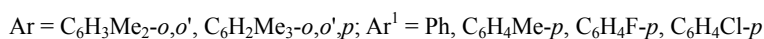
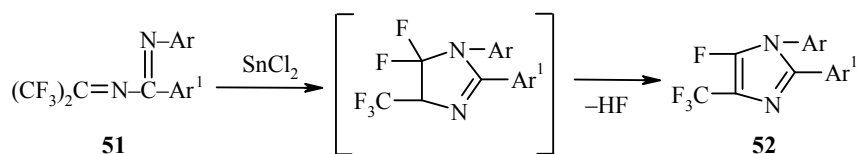
С целью синтеза фторгистидина **44** из хлорметилзамещенного **40** и NaCN был получен нитрил **45** (выход 18%), восстановление которого LiAlH₄ не привело, однако, к целевому соединению **44** (в маслообразном продукте содержались лишь его следы). Другой путь – ферментативное декарбоксилирование фтор-L-гистидина L-42 под действием декарбоксилазы позволило получить фторгистамин **44** с выходом 43% [10].



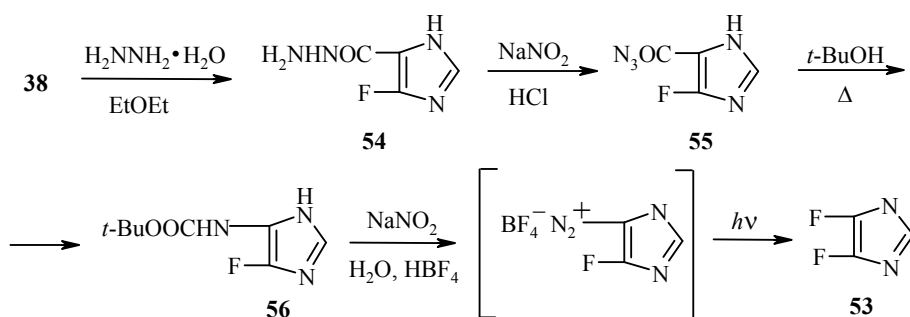
Более простые пути получения 4-фторимидазолов L-42 и **44** основаны на нитровании ацетилпроизводных гистидина и гистамина **46a** и **46b**, соответственно, которое приводит к нитросоединениям **47a,b** с выходами 44–63%. Последовательным восстановлением продуктов **47a,b**, диазотированием и фотохимическим расщеплением через промежуточные соединения **48a,b** и **49a,b** были синтезированы N-ацетильные производные **50a,b** с выходами 10–18%. Кислотным гидролизом последних получены фторгистидин L-42 и фторгистамин **44** [21].



Описана циклизация амидинов **51** под действием SnCl₂, в результате которой образуются 1,2-диарил-4-фторимидазолы **52** [23].



4,5-Дифторимидазол **53** синтезирован из эфира **38** через гидразид **54** (выход 81%), азид **55** (выход 88%) и *tert*-бутилкарбамат **56** (выход 94%). Диазотированием последнего и фотохимическим расщеплением соли диазония получен целевой продукт **53** с выходом 36% на карбамат **56** [24].

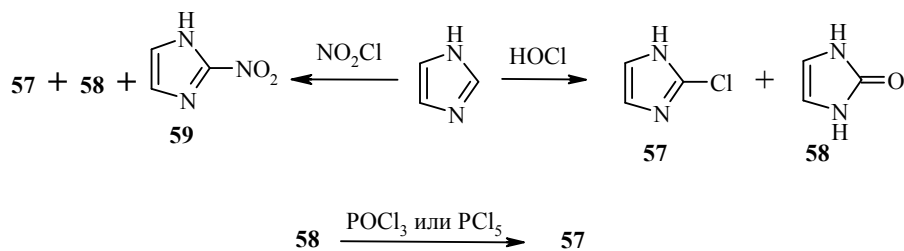


2,4(5)-Дифтор- и 2,4,5-трифторимидазолы упоминаются в работе теоретического характера без указания ссылок на методы их синтеза [25].

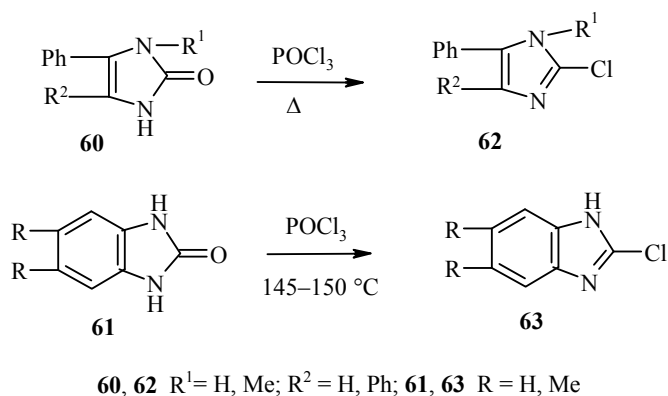
2. Синтез хлоримидазолов

2.1. Синтез 2-хлоримидазолов

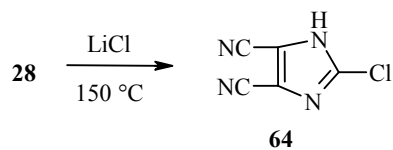
Хлорирование имидазола хлором не описано. При хлорировании с помощью HOCl образуется смесь 2-хлоримидазола (**57**) и имидазол-2-она (**58**) [26], а с помощью NO₂Cl – смесь соединений **57**, **58** и 2-нитроимидазола (**59**) [27]. Хлоримидазол **57** с выходом 25% получен также обработкой имидазола **58** POCl₃ [13] или PCl₅ [28]. О фотохимическом синтезе 2-хлор- (**57**) и 1-метил-2-хлоримидазола (**7d**) [13] сообщалось выше (см. раздел 1.1).



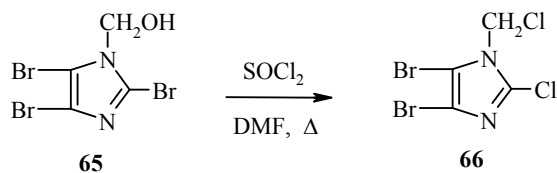
Алкилированием хлорида **57** получены его 1-алкилзамещенные (см. раздел 4.1). Реакцией имидазолонов **60** и бензимидазолонов **61** с POCl_3 получены 2-хлоримидазолы **62** (выходы 59–99%) [29, 30] и 2-хлорбензимидазолы **63** (выходы 79–85%) [31].



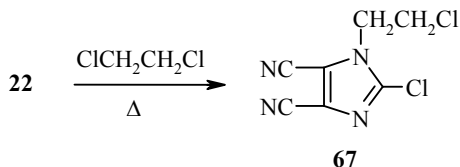
При нагревании 2-бром-1-метил-4,5-дицианоимидазола (**28**) с LiCl происходит замещение атома брома на хлор, а также деметилирование с образованием продукта **64** с выходом 73% [20].



Реакцией 2,4,5-трибром-1-гидроксииметиламидазола (**65**) с SOCl_2 получен 4,5-дибром-2-хлор-1-(хлорметил)имидазол (**66**) [32].



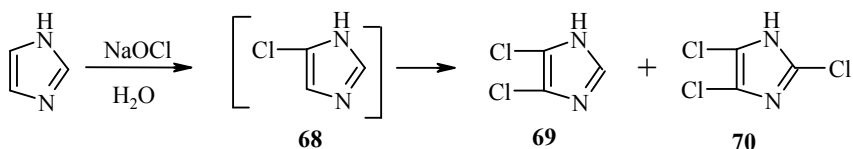
Пиролиз диазосоединения **22** в 1,2-дихлорэтане протекает с одновременным алкилированием имидазольного ядра и замещением диазогруппы на атом хлора, в результате чего образуется продукт **67** с выходом 80% [18, 19].



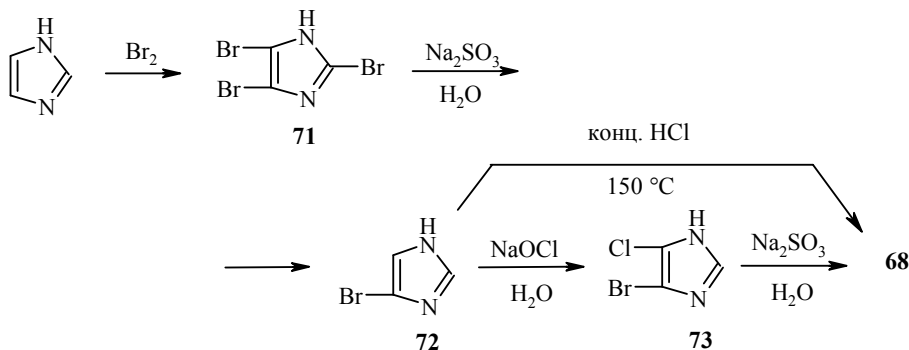
2.2. Синтез 4(5)-хлор-, 4,5-дихлор- и 2,4,5-трихлоримидазолов

2.2.1. Хлорированием имидазолов

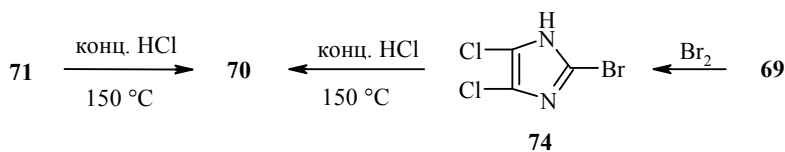
Хлорирование имидазола NaOCl не останавливается на образовании 4(5)-хлоримидазола (**68**), а протекает далее и приводит к 4,5-дихлор- (**69**) и 2,4,5-трихлоримидазолам (**70**) с выходами 77 и 9% соответственно [33].



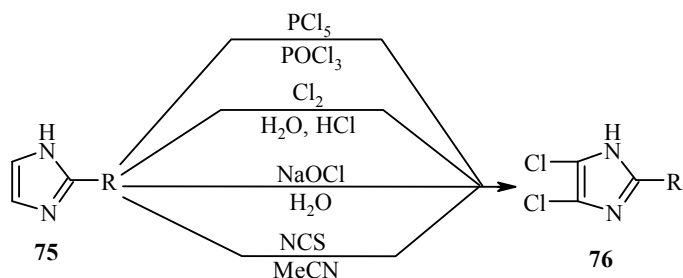
Поскольку ди- и трихлорпроизводные **69** и **70** не восстанавливаются Na₂SO₃ до хлоримидазола **68**, последний был синтезирован через бромзамещенные имидазолы. Так, бромированием имидазола бромом был получен 2,4,5-трибромимидазол (**71**), восстановленный Na₂SO₃ до 4(5)-бромимидазола (**72**). Хлорированием последнего NaOCl с выходом 81% синтезирован 4(5)-бром-5(4)-хлоримидазол **73**, восстановление которого Na₂SO₃ привело к хлоримидазолу **68** (выход 79%). Тот же продукт был получен с выходом около 90% выдерживанием бромимидазола **72** с конц. HCl при 150 °C, однако в этом случае он содержал около 8% примеси исходного соединения **72** [33].



Трихлоримидазол **70** был получен также с выходами 35–69% нагреванием трибромимидазола **71** и 2-бром-4,5-дихлоримидазола (**74**) с конц. HCl [33].

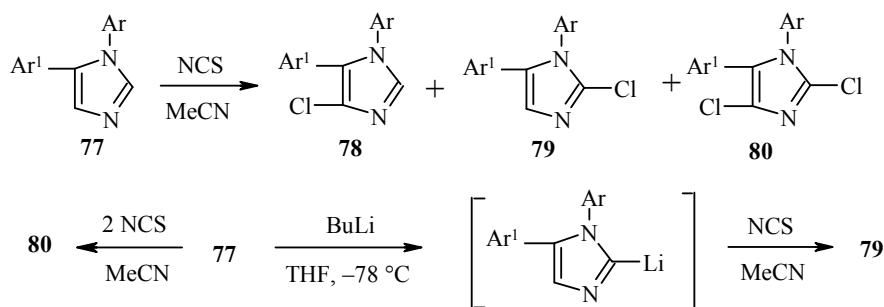


Хлорирование 2-замещенных имидазолов **75** действием PCl_5 [34], хлора [35], NaOCl [33, 36, 37] и N-хлорсукцинимид (NCS) [38] приводит к соответствующим 4,5-дихлоримидазолам **76** (выходы 18–93%).



R = Alk, COOH, CH(OEt)₂, пиридил-3

Хлорированием 1,5-диарилимидазолов **77** N-хлорсукцинимидом получены смеси 4-хлор-, 2-хлор- и 2,4-дихлоримидазолов **78**, **79** и **80** (выходы 60–84, ~2 и ~5% соответственно). Дихлориды **80** являются основными продуктами реакции (выходы ~80%) в случае применения 2 моль NCS на 1 моль диарилимидазола **77**. Обработкой соединений **77** бутиллитием и хлорированием полученных 2-литийпроизводных NCS синтезированы 2-хлоримидазолы **79** (выходы 37–80%) [39].



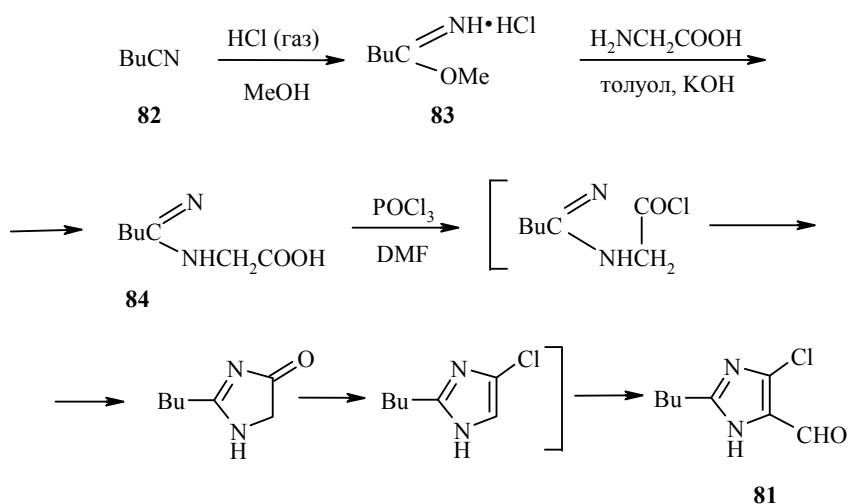
Ar = C₆H₄R-*p* (R = F, SMe, SO₂Me); Ar¹ = C₆H₄R¹-*o* (R¹ = Cl, F); C₆H₄R¹-*m* (R¹ = Me, OMe); C₆H₄R¹-*p* (R¹ = Alk, OAlk, SMe, SO₂Me, NH₂, NEt₂); C₆H₃(OEt)₂-*m,m'*; C₆H₃R¹₂-*m,p* (R¹ = Cl, F); C₆H₂Cl₂-*m,m'*, OMe-*p*

По аналогичной схеме исходя из 1,5-диарил-2-метил(гидроксиметил)-имидазолов синтезированы 1,5-диарил-2-метил(гидроксиметил)-4-хлоримидазолы (выходы 60–80%) [39, 40].

2.2.2. Получение из алифатических соединений

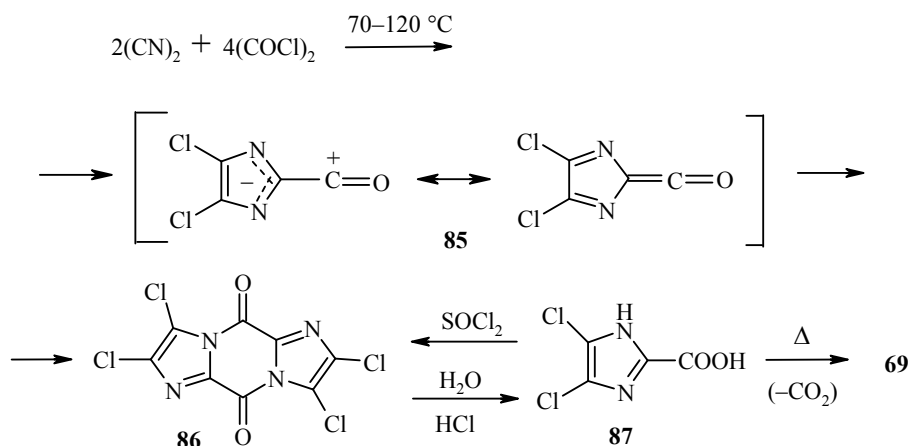
2.2.2.1. Из нитрилов карбоновых кислот

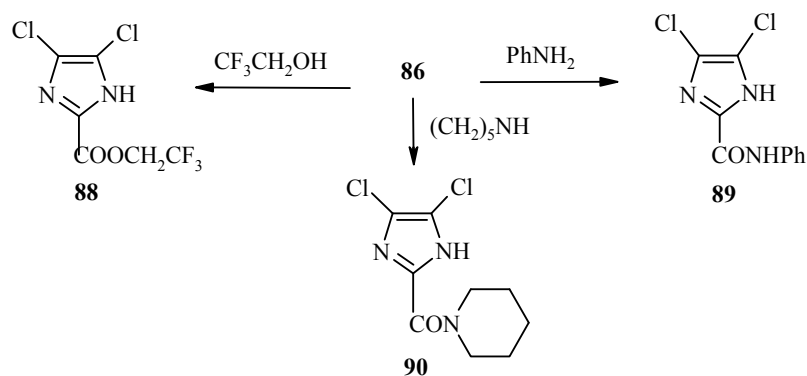
Описан синтез 2-бутил-4(5)-формил-5(4)-хлоримидазола (**81**) из бутиро-нитрила **82** через иминоэфир **83** и аминокислоту **84**. Циклизация последней под действием POCl_3 в ДМФА привела к соединению **81** с выходом 54% на нитрил **82** [41].



Реакция динитрила щавелевой кислоты (дициана) с оксалилхлоридом протекает через промежуточный кетен **85**, который тут же превращается в димер **86** (выход 60%) [42]. Последний был получен также обработкой кислоты **87** тионилхлоридом (выход 68–72%) [36].

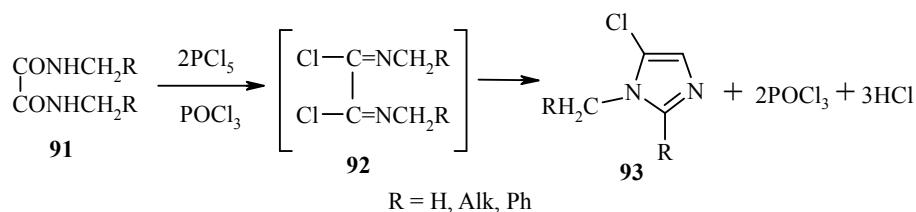
Димер **86** – высоко активное соединение. При гидролизе он превращается в кислоту **87** (выход 91%), декарбоксилированием которой получен дихлоримидазол **69** (выход 60%) [37, 42]. Взаимодействием димера **86** с трифторэтанолом и аминами синтезированы, соответственно, эфир **88** (выход 78%) [42] и амиды **89, 90** (выходы 70–98%) [36, 42].





2.2.2.2. Из амидов щавелевой кислоты

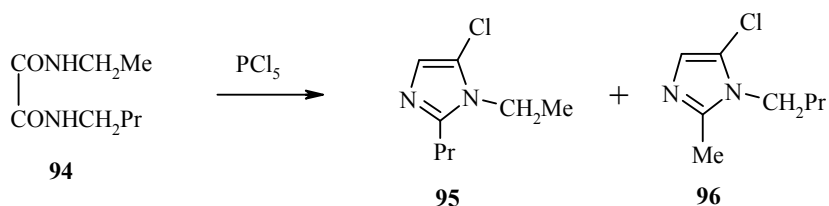
Открытая О. Валлахом экзотермическая реакция N,N' -диалкил(диаралкил)оксамидов **91** с PCl_5 [3] спокойно протекает в POCl_3 в качестве растворителя [43] и приводит к промежуточным N,N' -диалкил(диаралкил)-оксальмидхлоридам **92** [44]. Последние в тех же условиях легко циклизируются с образованием 5-хлоримидазолов **93** (выходы 50–92%) [43–45].



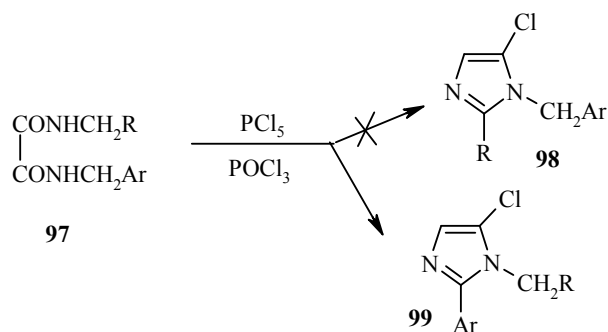
Промежуточный дихлордиимид **92** (R = Et) был выделен, установлено его строение и условия превращения в соответствующий хлоримидазол **93** [44].

Реакция амидов **91** с PCl_5 является региоспецифичной: образующиеся 5-хлоримидазолы **93** не содержат примесей 4-хлоризомеров, что подтверждено хроматографически [44, 45].

Взаимодействие N -бутил- N' -этилоксиамида **94** с PCl_5 приводит к смеси изомерных 5-хлоримидазолов **95**, **96** с общим выходом 76% [46].

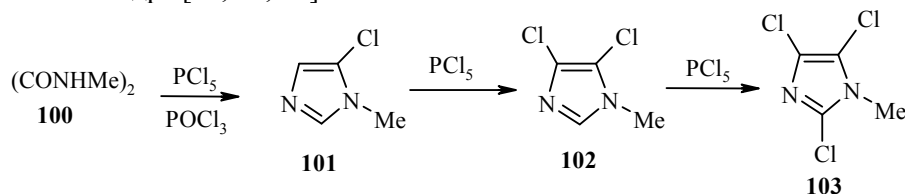


При циклизации N -алкил- N' -арилметилоксиамидов **97** под действием PCl_5 из двух теоретически возможных изомеров **98**, **99** были выделены только 1-алкил-2-арил-5-хлоримидазолы **99** (выходы 39–81%), что указывает на большую реакционную способность группы CH_2Ar по сравнению с группой CH_2Alk [47].

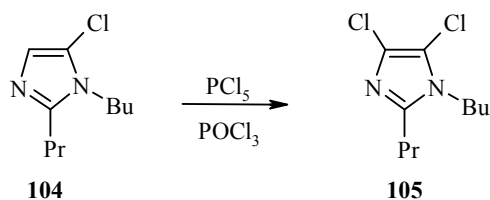


R = H, (CH₂)₃OMe; Ar = Ph, C₆H₄Cl-*o*, C₆H₄Cl-*p*, 3-пиридил

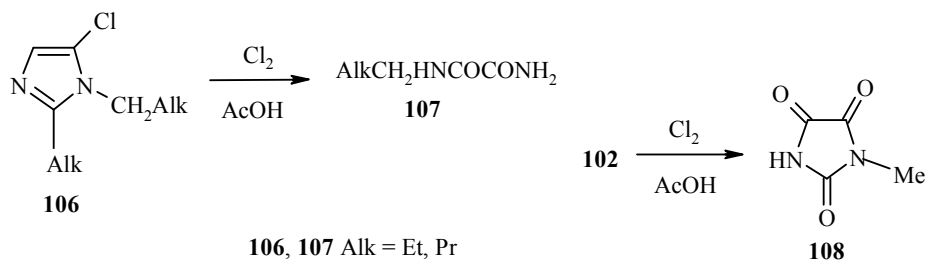
Подробное изучение реакции N,N'-диметилоксиамида **100** с PCl₅ позволило, наряду с основным продуктом 1-метил-5-хлоримидазолом (**101**) (выход 51–56%), выделить также небольшие количества (2–4%) 1-метил-4,5-дихлор- (**102**) и 1-метил-2,4,5-трихлоримидазолов (**103**) соответственно [48]. Последние являются результатом дальнейшего хлорирования хлоримидазола **101** под действием PCl₅ в положение 4, а затем в положение 2 имидазольного ядра [34, 48, 49].



Аналогично из диалкилзамещенного хлоримидазола **104** был получен продукт хлорирования **105** с выходом 97% [34, 49].

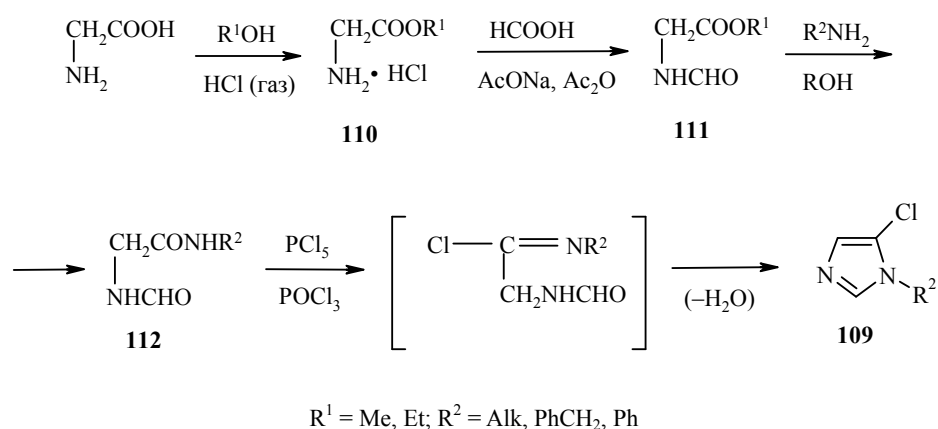


При взаимодействии соединений **101** и **102** с хлором в POCl₃ выходы ди- и трихлоримидазолов **102** и **103**, соответственно, очень низки. Попытки хлорирования хлором в ледяной AcOH привели к окислению исходных 5-хлоримидазолов **106** до N-алкилоксиамидов **107**, а дихлоримидазола **102** – до 1-метилпарабановой кислоты **108** [50].



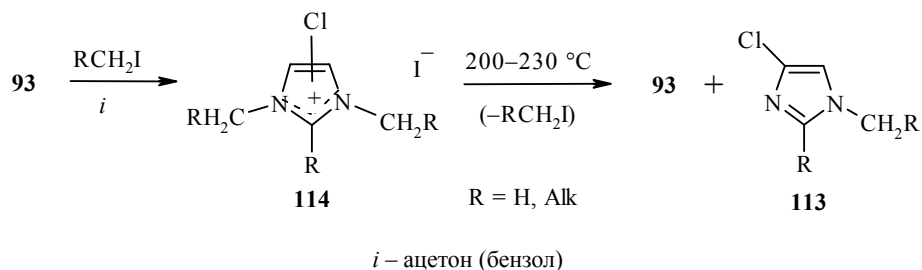
2.2.2.3. Синтез из глицина

Исходя из глицина можно синтезировать 1-алкил(арил,аралкил)-5-хлоримидазолы **109**, причем алкильный заместитель может быть достаточно длинным и разветвленным. Так, формилированием метилового или этилового эфира глицина **110** муравьиной кислотой в присутствии уксусного ангидрида получают соответствующие эфиры N-формилглицина **111** (выходы ~80%) [51]. Обработка последних первичными аминами приводит к амидам **112** (выходы 40–96%) [51, 52]. Циклизацией амидов **112**, а также анида N-формилглицина (полученного по методу [53]) под действием PCl_5 синтезируются 5-хлоримидазолы **109** (выходы 26–52%) [54, 55].



2.2.3. Синтез 1-алкил(1,2-диалкил)-4-хлоримидазолов

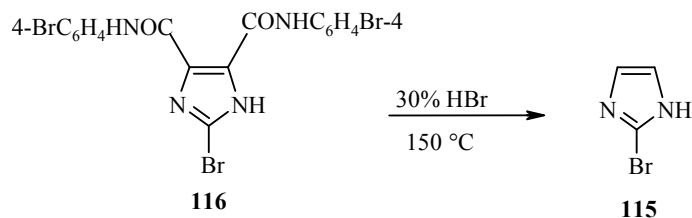
Недоступные прямым хлорированием 1-алкил(1,2-диалкил)-4-хлоримидазолы **113** получают в две стадии из аналогично замещенных 5-хлоримидазолов типа **93**. Кватернизация последних с алкилиодидами приводит к четвертичным солям **114** (выходы 60–92%), которые подвергают термическому расщеплению с образованием смеси изомерных 5-хлор- и 4-хлоримидазолов. Фракционной перегонкой из нее выделяют целевые 4-хлоримидазолы **113** (выходы 35–60%), а также исходные 5-хлоримидазолы **93** (выходы 5–10%) [56–58].



3. Синтез бромимидазолов

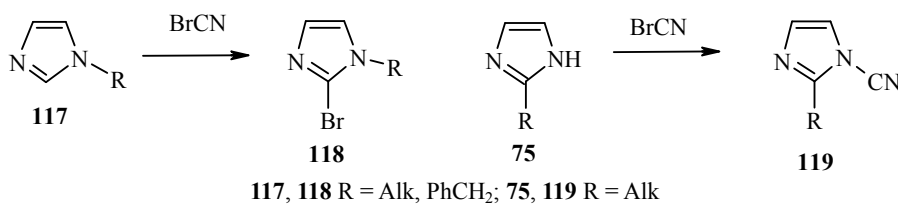
3.1. Синтез 2-бромимидазолов

2-Бромимидазол (**115**) получен с выходом 52% выдерживанием диамида 2-бромимидазол-4,5-дикарбоновой кислоты **116** с 30% HBr при 150 °C [59].

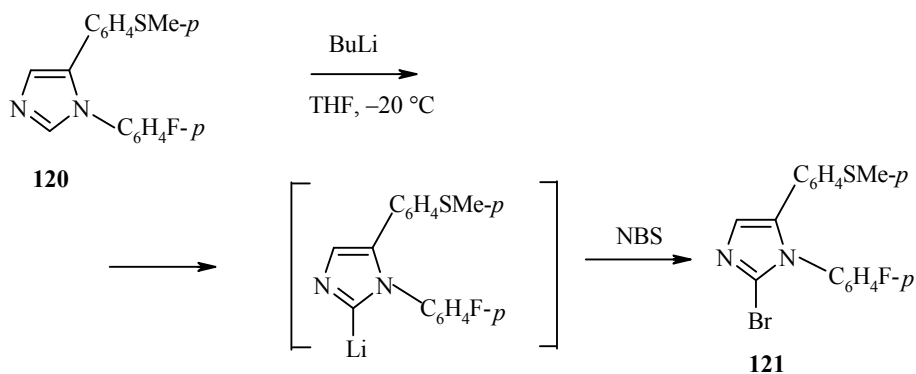


Из бромида **115** алкилированием получены его 1-аралкизамещенные (см. раздел 4.1).

Реакция 1-алкил(бензил)имидазолов **117** с BrCN приводит к соответствующим 2-бромимидазолам **118** (выходы 24–64%). 2-Алкилимидазолы **75** в этих условиях образуют 2-алкил-1-цианоимидазолы **119** [60].



Взаимодействие 1,5-диарилимидазола **120** с BuLi и последующее бромирование промежуточного литиевого производного N-бромсукцинимидом приводят к 1,5-диарил-2-бромимидазолу **121** [39].



Выше сообщалось о синтезе 2-бром-1-метилимидазола **7b** [16] (см. раздел 1.1.).

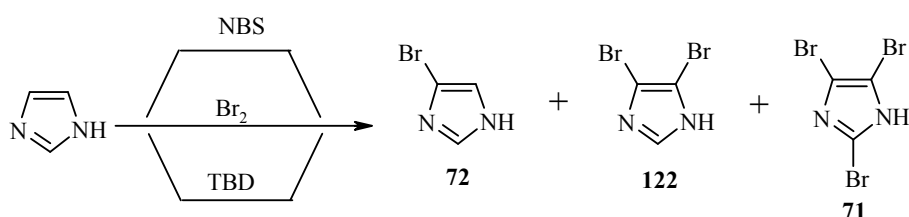
3.2. Синтез 4(5)-бром-, 4,5-дибром- и 2,4,5-трибромимидазолов

3.2.1. Бромированием имидазолов

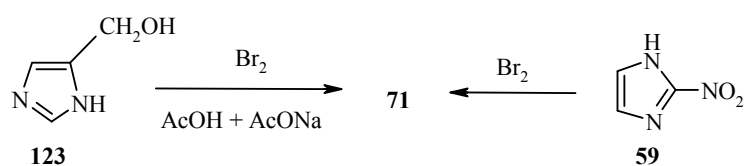
Бромирование имидазола бромом [33, 61–63], NBS [61, 64] и 2,4,4,6-тетрабромгекса-2,5-диеном (ТВД) [65] приводит к разным по составу смесям 4(5)-бром- (**72**), 4,5-дибром- (**122**) и 2,4,5-трибромимидазола (**71**). При бромировании имидазола бромом в ледяной AcOH в присутствии AcONa выход трибромида **71** достигает 78–80% [62].

Бромирование имидазола NBS также приводит к смеси соединений **72**, **122** и **71**, выходы которых составляют 41, 38 и 3% [64] или 41, 28 и 27% соответственно [63].

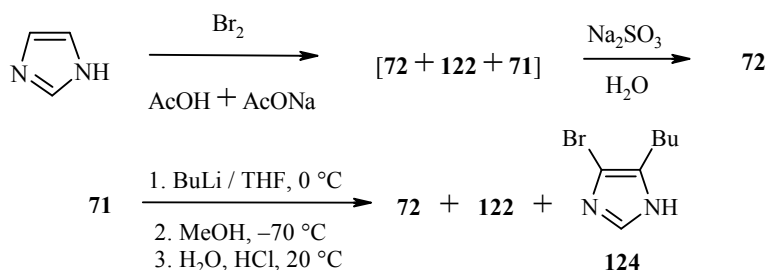
Смесь тех же продуктов **72**, **122** и **71** (выходы 79, 13 и < 1% соответственно) получается при бромировании *n*-толуолсульфоната имидазола [63].



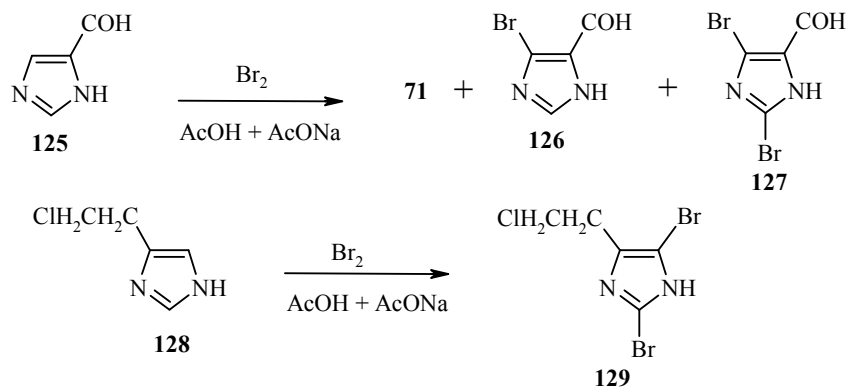
Трибромид **71** синтезирован также с выходом 23–30% бромированием 4(5)-гидроксиимидазола (**123**) [62] и 2-нитроимидазола **59** [66].



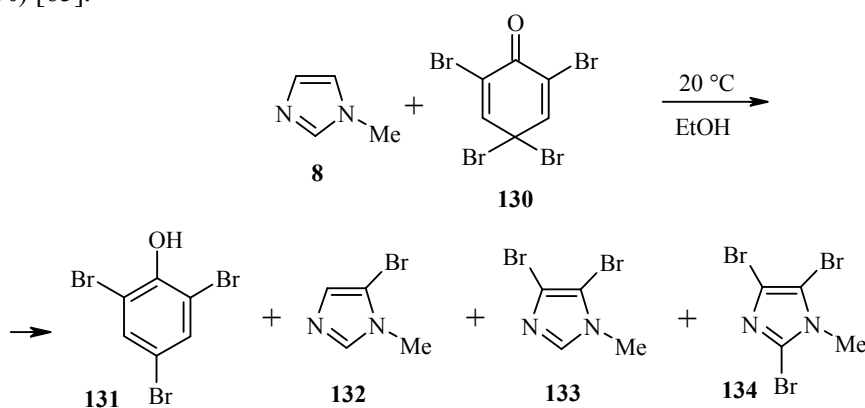
Наиболее простым препаративным методом получения бромимидазола **72** (выход 62% на имидазол) является восстановление действием Na₂SO₃ технической смеси бромимидазолов **72**, **122**, **71**, образующейся при бромировании имидазола бромом [62]. Восстановление трибромида **71** бутиллитием приводит к увеличению выхода бромимидазола **72** до 83%, однако в этом случае продукт содержит примесь дибромида **122** и 4(5)-бром-5(4)-бутилимидазола (**124**) [62].



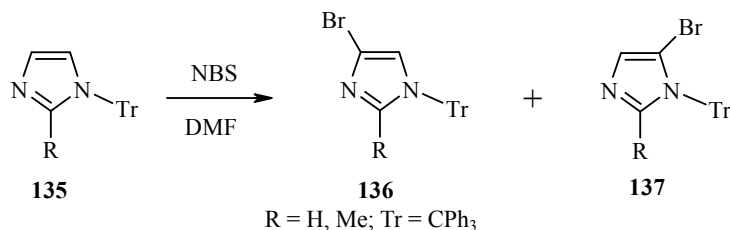
Бромирование бромом 4(5)-замещенных имидазолов приводит к смеси продуктов. Так, в случае 4(5)-формиимидазола (**125**) образуются трибромимидазол **71**, бромальдегид **126** и дибромальдегид **127**, выходы которых составляют 14, 32 и 2% соответственно. В тех же условиях из 4(5)-(2-хлорэтил)имидазола **128** с выходом 76% получен к 2,4(5)-дибромпродукт **129** [62].



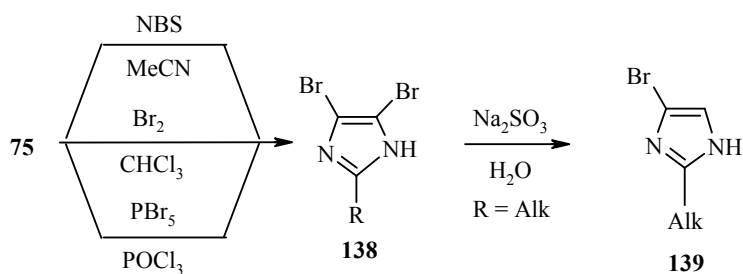
В результате бромирования 1-метилимидазола **8** с помощью ТВД **130** образуется смесь 2,4,6-трибромфенола **131** и бромимидазолов **132–134**, содержащая 66% монобромида **132**. При двукратном увеличении количества ТВД главным продуктом реакции становится дибромид **133** (выход 65%) [65].



Взаимодействие 1-третилимидазолов **135** с NBS приводит к смесям соответствующих замещенных 4-бромимидазола **136** (выходы 64–75%) и 5-бромимидазола **137** (выход < 10%) [64].

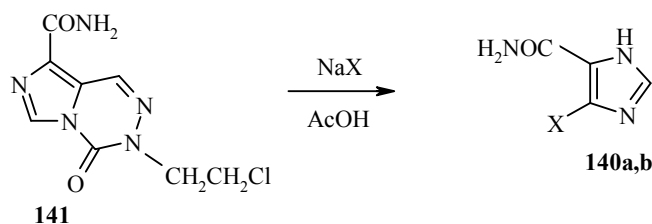


Бромирование 2-замещенных имидазолов **75** бромом [33, 36, 67], NBS [38, 64] и PBr₅ [34, 49] с выходами 52–92% синтезированы 4,5-дибромимидазолы **138**. При восстановлении последних (при R = Alk) Na₂SO₃ с выходами 2–84% получены 2-алкил-4(5)-бромимидазолы **139** [67].



R = Alk, COOH, COOEt, CONHC₆H₄Br-*p*, пиридил-3, NO₂

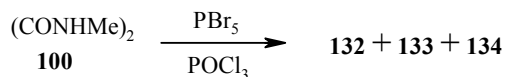
Расщепление бициклического соединения **141** при нагревании с NaBr или NaI в AcOH привело к 4(5)-бромимидазол-5(4)-карбоксамиду **140a** или иодиду **140b** соответственно (выходы 22–31%) [68].



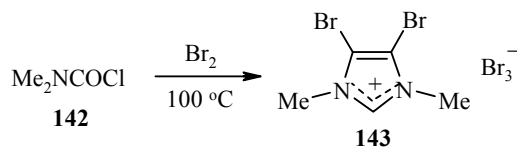
a X = Br, b X = I

3.2.2. Получение из алифатических соединений

Реакция N,N'-диметилкарбамоила с PBr₅ в POCl₃ протекает аналогично реакции с PCl₅ и приводит к смеси 5-бром- (**132**), 4,5-дибром- (**133**) и 2,4,5-трибром-N-метилимидазолов **134** с выходом 25–30%. Образование ди- и трибромида **133** и **134**, соответственно, объясняется последовательным бромированием первично образующегося 5-бром-1-метилимидазола **132** [48, 49].



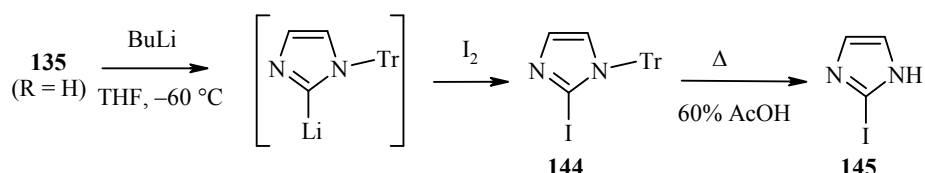
Бромирование карбамоилхлорида **142** бромом с выходом 16% приводит к образованию пербромида 4,5-дибром-1,3-диметилимидазолия **143** [69].



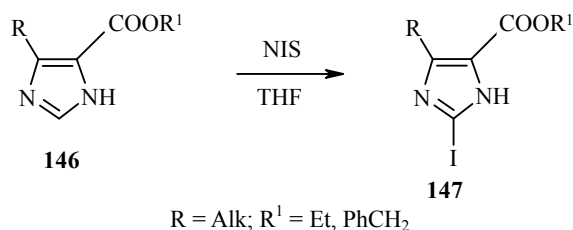
4. Синтез иодимидазолов

4.1. Синтез 2-иодимидазолов

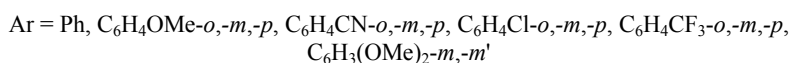
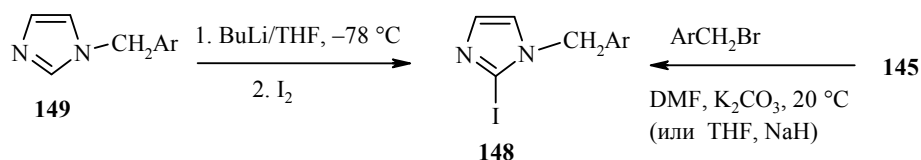
Выше уже был описан общий метод синтеза 2-галогенимидазолов **7a–d** действием на 1-метилимидазол **8** бутиллития и далее галоген-реагента (см. раздел 1.1). Аналогичная обработка 1-трителимидазола **135** ($R = H$) бутиллитием и иодом приводит с выходом 88% к 2-иод-1-трителимидазолу **144**, гидролизом которого в 60% AcOH получен 2-иодимидазол **145** [70, 71].



Иодированием 4,5-дизамещенных имидазолов **146** N-иодсукцинимидом получены 2-иодимидазолы **147** (выходы 60–88%) [72].

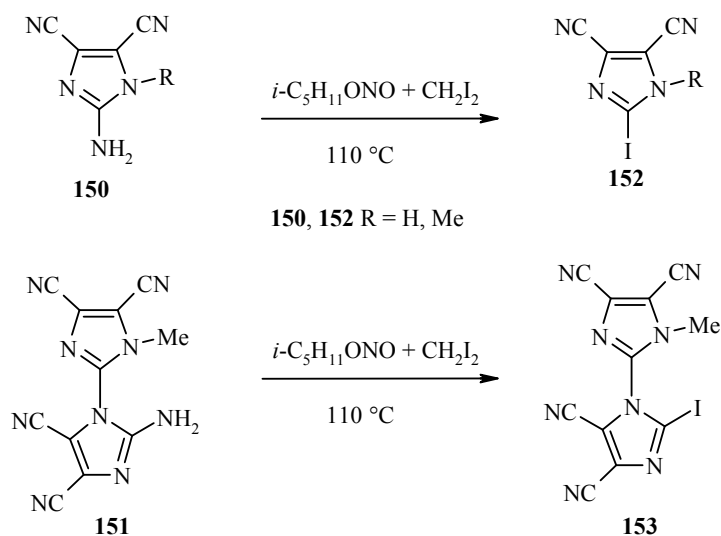


1-Аралкил-2-иодимидазолы **148** синтезированы двумя путями: иодированием 1-аралкилимидазолов **149** (выходы 22–71%) [71] и алкилированием 2-иодимидазола **145** (выходы 58–93%) [71, 73, 74].



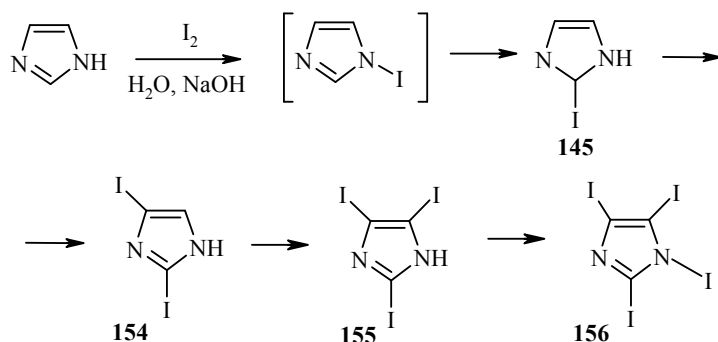
Аналогично алкилированием 2-хлор- (**57**) и 2-бромимидазолов **115** в ТГФ в присутствии NaH были получены соответствующие 1-аралкил-2-хлор- (бром)имидазолы (выходы 59–93%) [74].

Реакция 2-аминоимидазолов **150** и **151** с изоамилнитритом и диiodметаном при 110 °C приводит к замене группы NH_2 на атом иода и образованию 2-иодзамещенных продуктов **152** (выход 33–40%) и **153** (выход 71%) соответственно [15].



4.2. Синтез 4(5)-иод-, 4,5-дииод-, 2,4,5-трииод- и 1,2,4,5-тетраиодимидазолов

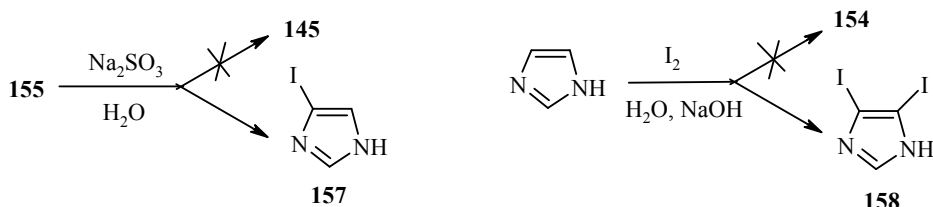
Г. Паули и соавторы, впервые получившие иодимидазолы в начале XX в. [75–77], полагали, что иодирование имидазола иодом в водном растворе NaOH протекает путем последовательного образования 2-иод- (**145**), 2,4(5)-дииод- (**154**), 2,4,5-трииод- (**155**) и 1,2,4,5-тетраиодимидазолов (**156**). Эта схема иодирования приведена в монографии [3]. Строение трииодида **155** было принято по аналогии со структурой его трибромзамещенного аналога **71**. Те же авторы полагали, что при восстановлении ди- и трииодимидазолов Na_2SO_3 ими был получен 2-иодзамещенный продукт **145**, по данным [76, 77].



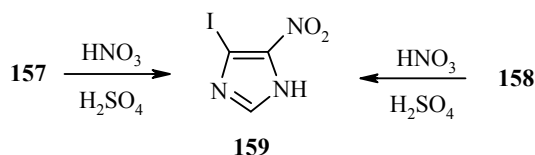
Схему ступенчатого иодирования имидазолов в положение 2, а затем в положение 4(5) имидазольного ядра предполагали и другие авторы [3, 78–80]. В этих работах, как и в работах Паули [75–77], ряду полученных иодимидазолов, в том числе иодпилокарпину, иодгистидину и др., без доказательства строения была приписана структура соответствующих 2-иодзамещенных.

В 60–80-х гг. XX в. были проведены повторные исследования структур ряда описанных ранее иод- и дииодпроизводных имидазола. Так, восста-

новлением трииодида **155** Na_2SO_3 по методу [77] был получен не 2-иодимидазол **145**, как считалось ранее [77], а 4(5)-иодимидазол **157** [81, 82]. Было показано, что при иодировании имидазола в описанных ранее условиях [77–79] образуется не его 2,4(5)-дииод- **154**, а 4,5-дииодпроизводное **158** [82].

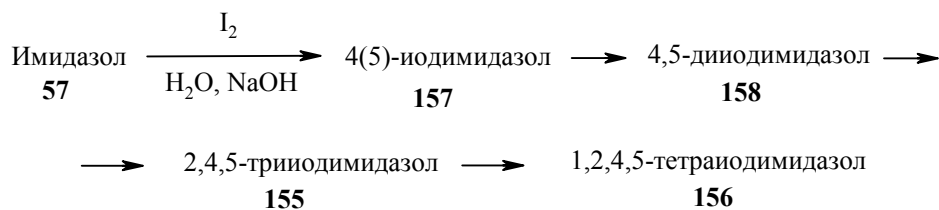


Строение соединений **157**, **158** было строго доказано с помощью спектров ЯМР ^1H [81, 82], масс-спектров [83] и химических превращений в 4(5)-иод-5(4)-нитроимидазол **159** путем нитрования иодимидазола **157** [84] и *inco*-нитрования дииодимидазола **158** [85, 86].



Иодированием 4(5)-метилимидазола и гистидина по описанным ранее методикам были вновь синтезированы 4(5)-иод-5(4)метилимидазол [82] и 4(5)-иодгистидин [81, 82, 87], строение которых было подтверждено с помощью современных спектральных методов. Ранее названным соединениям была приписана структура соответствующих 2-иодпроизводных.

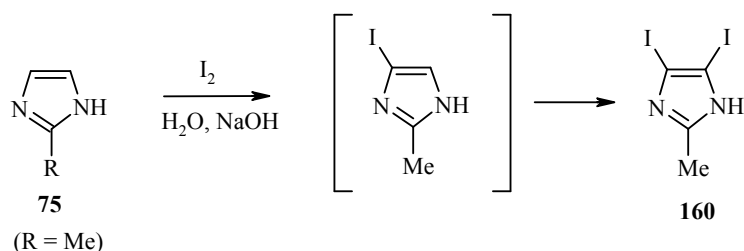
Таким образом, в результате повторных исследований [81–87] было установлено, что иодирование имидазола протекает через те же стадии что и его хлорирование и бромирование. Различие заключается лишь в том, что при избытке иода трииодимидазол **155** подвергается также иодированию по положению 1 с образованием тетраиодимидазола **156**.



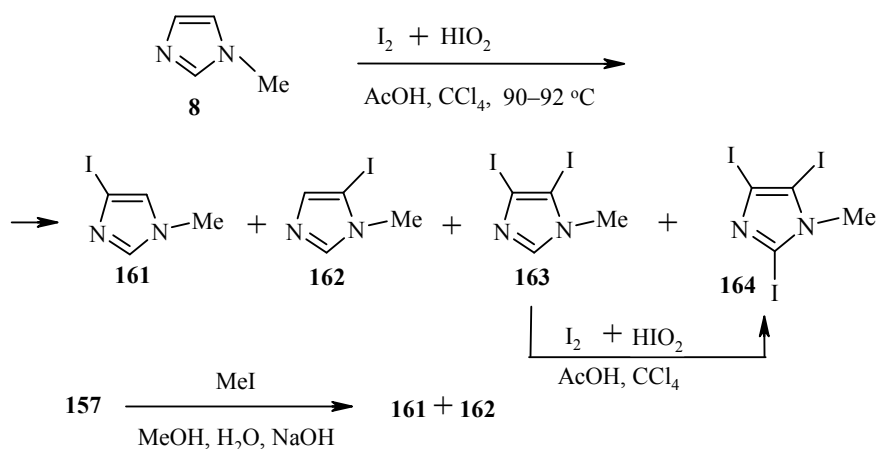
Кроме соединения **156**, синтезированного иодированием трииодида **155** [76, 88], известны также другие 1-иодзамещенные имидазолы, например 1-иод-2,4,5-триметилимидазол, полученный иодированием 2,4,5-триметилимидазола [76].

В ряде работ были предложены упрощенные методы получения иодимидазолов: иодида **157** – восстановлением Na_2SO_3 технической смеси трииод- (**155**) и дииодимидазолов **158** [89], дииодида **158** – иодированием имидазола расчетным количеством иода в системе вода– NaOH –гексан [82], трииода **155** – иодированием имидазола иодом в системе вода– NaOH –петролейный эфир [90].

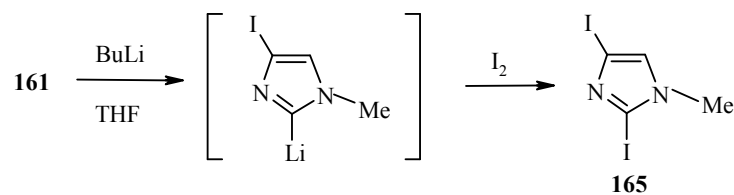
Иодирование 2-метилимидазола **75** ($\text{R} = \text{Me}$) не останавливается на стадии моноиодпроизводного, а протекает далее с образованием 4,5-дииодида **160** [79].



Иодирование 1-метилимидазола **8** смесью I_2 и HIO_3 приводит к образованию продуктов **161–164**: иодимидазолов **161**, **162** (выход смеси, 4 : 1, 14%), дииодида **163** (выход 33%) и трииодимидазола **164** (выход 2%). Соединение **164** получено также с выходом 94% иодированием дииодимидазола **163**, а изомерные иодимидазолы **161**, **162** – с выходами 38 и 52%, соответственно, метилированием 4(5)-иодимидазола **157** [91].



2,4-Дииод-1-метилимидазол **165** синтезирован с выходом 39% литиированием 4-иод-1-метилимидазола **161** с последующим замещением атома лития на иод [91].



Представленные в обзоре результаты многочисленных работ свидетельствуют о большом разнообразии методов синтеза галогенимидазолов (около 20), что объясняется как легкостью галогенирования имидазолов галогенами (кроме фтора) и различными галогенсодержащими реагентами (NaOCl, PBr₅, N-галогенсукцинимидами и др.), так и химическим характером вводимого атома галогена. Нами рассмотрены общие и частные методы синтеза галогенимидазолов. Общим методом получения хлор- (бром, иод)имидазолов является галогенирование действием NaOCl, Br₂ и I₂, приводящее к образованию смесей моно-, ди- и тригалогенимидазолов, которые подвергают разделению. Для синтеза 2-галогенимидазолов применяют литиирование имидазолов с помощью BuLi и последующее замещение атома лития на галоген. Ввиду невозможности введения атома фтора прямым фторированием имидазолов синтез фторимидазолов основан на реакции diazотирования аминокимидазолов в водной HBF₄ и последующего фото-химического расщепления промежуточных борфторидов имидазолийдiazония.

В препаративном плане удобны частные методы получения отдельных групп производных имидазола: 2-иодимидазолов – действием на 2-аминоимидазолы изоамилнитрита и диiodметана; 2-хлоримидазолов – обработкой имидазол-2-онов POCl₃ или POCl₅; 1-алкил(аралкил)-2-бромимидазолов – бромированием исходных имидазолов BrCN; 4(5)-хлор(бром, иод)имидазолов – восстановлением 4(5)-бром-5(4)-хлоримидазола, 4,5-дибром(диiod)- и 2,4,5-трибром(триiod)имидазолов Na₂SO₃; 1-алкил(1,2-диалкил)-5-хлоримидазолов – из N,N'-диалкилимидазолов и амидов N-формилглицина реакцией с PCl₅; 1-алкил(1,2-диалкил)-4-хлоримидазолов – термическим расщеплением иодидов 1,3-бис(1,2,3-триалкил)-4(5)-хлоримидазолов; 1,5-диарил-4-фторимидазолов – циклизацией 1,2-диарил-3-ди(фторметил)амидинов под действием SnCl₂.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. М. Д. Машковский, *Лекарственные средства*, Москва, Новая волна, 2005, с. 444.
2. M. Ogawa, A. Nishimura, Заявка ЕПВ № 1417887, *РЖХим.*, 04.18-190.271П (2004).
3. K. Hofmann, *Imidazole and its Derivatives*. Pt. I. Intersci. Publ., Inc., New York, Intersci. Publ. LTD, London, 1953.
4. Э. Шиппер, А. Дэй, в кн. *Гетероциклические соединения*, под ред. Р. Эльдерфилда, Изд-во иностр. лит., Москва, 1962, т. 5, с. 161.
5. P. Bouchet, C. Coquelet, J. Elgueo, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 171 (1977).

6. B. Iddon, *Heterocycles*, **23**, 417 (1985).
7. R. C. Patterson, A. DiMaggio, A. L. Hebert, T. J. Haley, J. P. Mikitka, I. M. Sarkar, *J. Org. Chem.*, **36**, 631 (1971).
8. J. Kraupa, *Chem. Listy*, **67**, 1035 (1973).
9. K. L. Kirk, L. A. Cohen, *J. Am. Chem. Soc.*, **93**, 3060 (1971).
10. K. L. Kirk, L. A. Cohen, *J. Am. Chem. Soc.*, **95**, 4619 (1973).
11. F. Farba, C. Gálvez, A. González, P. Viladoms, J. Vilarrasa, *J. Heterocycl. Chem.*, **15**, 1227 (1978).
12. J. Vilarrasa, C. Galvez, M. Callaffel, *Anal. Quim.*, **71**, 631 (1975); *Chem. Abstr.*, **83**, 178919 (1975).
13. Y. Takeuchi, K. L. Kirk, L. A. Cohen, *J. Org. Chem.*, **44**, 4240 (1979).
14. Y. Takeuchi, K. L. Kirk, L. A. Cohen, *J. Org. Chem.*, **43**, 3570 (1978).
15. M. E. Borai, A. N. Moustafa, M. Anwar, F. I. Abdel Hay, *Pol. J. Chem.*, **55**, 1659 (1981).
16. N. S. Mani, J. A. Jablonowski, T. K. Jones, *J. Org. Chem.*, **69**, 8115 (2004).
17. K. L. Kirk, W. Nagai, L. A. Cohen, *J. Am. Chem. Soc.*, **95**, 8389 (1973).
18. W. A. Sheppard, O. W. Webster, *J. Am. Chem. Soc.*, **95**, 2695 (1973).
19. O. W. Webster, Герм. заявка № 2317453; *Chem. Abstr.*, **83**, 14926 (1974).
20. E. C. Coard, Liu Hui, P. G. Rasmussen, *Tetrahedron*, **55**, 2811 (1999).
21. K. L. Kirk, L. A. Cohen, *J. Org. Chem.*, **38**, 3647 (1973).
22. T. Chandra, X. Zou, E. J. Valente, K. L. Brown, *J. Org. Chem.*, **71**, 5000 (2006).
23. K. Burger, R. Ottinger, H. Goth, J. Firl, *Chem. Ber.*, **115**, 2494 (1982).
24. B. Dolensky, Y. Takeuchi, L. A. Cohen, K. L. Kirk, *J. Fluor. Chem.*, **107**, 147 (2001).
25. J. Garcia, J. Vilarrasa, *Heterocycles*, **27**, 1803 (1988).
26. N. R. Jena, P. S. Kushwaha, P. S. Mishra, *J. Comput. Chem.*, **29**, 98 (2008).
27. R. K. Shukla, P. C. Mishra, *J. Phys. Chem. B*, **112**, 7925 (2008).
28. J. L. Imbach, R. Jacquier, A. Romane, *J. Heterocycl. Chem.*, **4**, 451 (1967).
29. Г. Н. Тюренкова, Н. П. Беднягина, в кн. *Методы получения химических реактивов и препаратов*, ИРЕА, Москва, 1967, вып. 15, с. 173.
30. C. P. Whittle, *Aust. J. Chem.*, **33**, 1545 (1980).
31. Н. П. Беднягина, Г. Н. Тюренкова, И. В. Панов, *ЖОХ*, **34**, 1575 (1964).
32. H. Rutz, K. Gubler, Пат. Южной Африки 6802643; *Chem. Abstr.*, **71**, 38964 (1969).
33. A. W. Lutz, S. Delorenzo, *J. Heterocycl. Chem.*, **4**, 399 (1967).
34. П. М. Кочергин, *ХТС*, 398 (1965). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **1**, 265 (1965)].
35. П. М. Кочергин, М. А. Клыков, Авт. свид. СССР 232270; *Бюл. изобр.*, № 1, 28 (1969).
36. J. P. Dirlam, R. V. James, E. V. Shoop, *J. Heterocycl. Chem.*, **17**, 409 (1980).
37. J. P. Dirlam, R. V. James, E. V. Shoop, *J. Org. Chem.*, **47**, 2196 (1982).
38. J. J. Baldwin, R. K. Lumma, F. C. Novello, G. S. Ponticello, J. M. Sprague, D. E. Duggan, *J. Med. Chem.*, **20**, 1189 (1977).
39. C. Almansa, J. Alfón, A. F. de Arriba, F. L. Cavalcanti, I. Escamilla, L. A. Gómez, A. Miralles, R. Soliva, J. Bartroli, E. Carceller, M. Merlos, J. Garcia-Rafanell, *J. Med. Chem.*, **46**, 3463 (2003).
40. C. Almansa, J. Bartroli, J. Billoc, F. L. Cavalcanti, R. Ferrando, L. A. Gomez, I. Ramis, E. Carieller, M. Merlos, J. Garcia-Rafanell, *J. Med. Chem.*, **47**, 5579 (2004).
41. K. Srinivas, N. C. K. Snehalatha, S. Ramesh, M. Pardhasatadhi, *Synthesis*, 506 (2004).
42. J. Sundermeger, H. W. Roesky, *Angew. Chem.*, **100**, 1417 (1988).
43. П. М. Кочергин, *ЖОХ*, **34**, 2735 (1964).
44. П. М. Кочергин, Р. М. Палей, *ЖОХ*, **38**, 1132 (1968).

45. G. E. Trout, P. R. Levy, *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas*, **85**, 765 (1966).
46. G. E. Trout, P. R. Levy, *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas*, **84**, 1257 (1965).
47. E. F. Godefroi, C. A. M. van der Eycken, P. A. J. Janssen, *J. Org. Chem.*, **32**, 1259 (1967).
48. П. М. Кочергин, *ЖОХ*, **34**, 3402 (1964).
49. П. М. Кочергин, Автореф. дис. докт. хим. наук, Москва (1968).
50. П. М. Кочергин, *ХГС*, 402 (1965). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **1**, 268 (1965)].
51. В. С. Корсунский, П. М. Кочергин, В. С. Шлихунова, *ЖОрХ*, **26**, 82 (1990).
52. В. С. Корсунский, П. М. Кочергин, В. С. Шлихунова, Авт. свид. СССР 445649; *Бюл. изобр.*, № 37, 61 (1974).
53. F. King, J. Clark-Lewis, D. Ridd, G. Smith, *J. Chem. Soc.*, 1039 (1954).
54. В. С. Корсунский, П. М. Кочергин, В. С. Шлихунова, Авт. свид. СССР 437765; *Бюл. изобр.*, № 28, 53 (1974).
55. В. С. Корсунский, П. М. Кочергин, В. С. Шлихунова, *Хим.-фарм. журн.*, **24**, № 5, 56 (1990).
56. П. М. Кочергин, *ХГС*, 754 (1965). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **1**, 511 (1965)].
57. K. Shimada, *J. Pharm. Soc. Jpn.*, **91**, 221 (1971).
58. D. S. Noyce, G. T. Stowe, *J. Org. Chem.*, **38**, 3762 (1973).
59. G. B. Barlin, *J. Chem. Soc. (B)*, 641 (1967).
60. P. B. W. McCallum, M. R. Grimmett, A. G. Blackman, R. T. Weavers, *Aust. J. Chem.*, **52**, 159 (1999); *РЖХим.*, 00.07–19Ж.240 (2000).
61. G. L. Schmir, L. A. Cohen, *Biochemistry*, **4**, 533 (1965).
62. K. E. Stensio, K. Wahlberg, R. Wahren, *Acta Chem. Scand.*, **27**, 2179 (1973).
63. T. J. Benson, B. Robinson, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 211 (1992).
64. B. D. Palmer, W. A. Denny, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 95 (1989).
65. V. Calo, L. Lopez, F. Naso, P. E. Todeseo, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2567 (1972).
66. G. C. Lancini, N. Maggi, P. Sensi, *Farmaco, Ed. Sci.*, **18**, 390 (1963).
67. П. М. Кочергин, А. М. Цыганова, Л. М. Викторова, Е. М. Переслени, *ХГС*, Сб. 1, *Азотсодержащие гетероциклы*, 1967, с. 126.
68. G. U. Vaig, M. F. G. Stevens, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 665 (1987).
69. А. Л. Каниболоцкий, В. А. Михайлов, В. А. Савёлова, *ЖОрХ*, **32**, 1589 (1996).
70. K. L. Kirk, *J. Org. Chem.*, **43**, 4381 (1978).
71. R. M. de Figueiredo, S. Thoret, C. Huet, J. Dubois, *Synthesis*, 529 (2007).
72. W. E. Allen, Ch. J. Fowler, V. M. Lynch, L. L. Sessler, *Chem. Eur. J.*, **7**, 721 (2001).
73. M. Moreno-Manas, J. Bassa, N. Liado, R. J. Pleixtats, *J. Heterocycl. Chem.*, **27**, 673 (1990).
74. M. A. Clyne, F. Aldabbagh, *Org. Biomol. Chem.*, **4**, 268 (2006).
75. H. Pauly, K. Gundermann, *Ber.*, **41**, 3999 (1908).
76. H. Pauly, K. Gundermann, *Ber.*, **43**, 2243 (1910).
77. H. Pauly, E. Aranner, *J. prakt. Chem. [2]*, **118**, 33 (1928).
78. J. H. Ridd, *J. Chem. Soc.*, 1238 (1955).
79. M. Hoffer, V. Toome, A. Brossi, *J. Heterocycl. Chem.*, **3**, 454 (1966).
80. E. Winkelman, W. Raether, U. Gebert, A. Sinharay, *Arzneim.-Forsch.*, **27** (II), 2251 (1977).
81. H. B. Bensusan, M. S. R. Naidu, *Biochemistry*, **6**, 12 (1967).
82. M. S. R. Naidu, H. B. Bensusan, *J. Org. Chem.*, **33**, 1307 (1968).
83. N. J. Hasking, G. C. Ford, K. A. Waddell, J. P. Dickens, R. L. Dyer, R. J. Hamill, T. A. Harrow, *Biomed. Mass. Spectrometry*, **8**, 351 (1981).
84. J. P. Dickens, R. L. Dyer, R. J. Hamill, T. A. Harrow, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 523 (1979).

85. J. P. Dickens, R. L. Dyer, R. J. Hamill, T. A. Harrow, R. H. Bible, P. M. Finnegan, K. Henrick, P. G. Owston, *J. Org. Soc.*, **46**, 1781 (1981).
86. V. Sudarsuman, K. Nagarajan, T. George, S. J. Shenoy, V. V. Iyer, A. P. Kaulgud, *Ind. J. Chem.*, **21B**, 1022 (1982).
87. C. T. Holloway, R. P. M. Bond, J. G. Knight, R. B. Beechey, *Biochemistry*, **6**, 19 (1967).
88. С. С. Новиков, Л. И. Хмельницкий, О. В. Лебедев, Л. В. Епишина, В. В. Севастьянова, *ХГС*, 664 (1970). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **6**, 614 (1970)].
89. K. L. Kirk, *J. Heterocycl. Chem.*, **22**, 57 (1985).
90. P. J. Garegg, R. Johanson, C. Ortega, B. Samuelsson, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 681 (1982).
91. М. С. Шварцберг, Л. Н. Бижан, А. Н. Синяков, Н. Р. Мясников, *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 1563 (1979).

Запорожский государственный
медицинский университет,
Запорожье, 69035, Украина
e-mail: aleksandrova@zsmu.ua

Поступило 05.10.2010

^a Институт органической химии
им. Н. Д. Зелинского РАН,
Москва, 119991, Россия
e-mail: kani@server.iocas.ru

^b ОАО Центр по химии лекарственных средств –
Всероссийский научно-исследовательский
химико-фармацевтический институт
Москва, 119815, Россия
e-mail: oaochls@yandex.ru
