

О. В. Виноградова, О. В. Крышталюк, М. И. Руднев,
А. Ф. Пожарский, В. В. Кузьменко

ПРОИЗВОДНЫЕ ИМИДАЗОЛА, СОДЕРЖАЩИЕ ПРИ АТОМЕ N(1) ПОТЕНЦИАЛЬНО ЛАБИЛЬНЫЕ ГРУППИРОВКИ

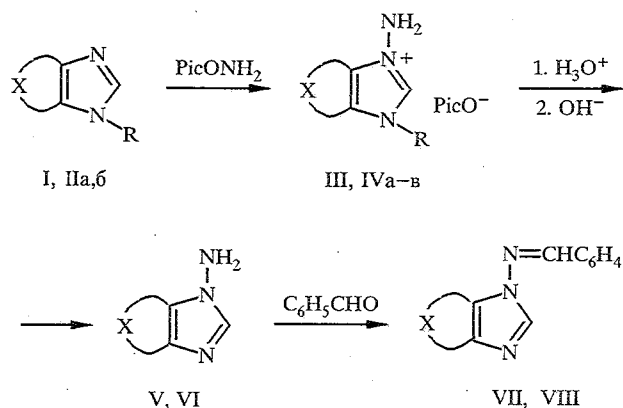
8*. СИНТЕЗ N-АМИНОИМИДАЗОЛОВ ЧЕРЕЗ СОЛИ 1-АМИНО-3-МЕТОКСИМЕТИЛ- И 1-АМИНО-3-АЦЕТИЛИМИДАЗОЛИЯ

При действии O-пикрилгидроксиламина на 1-метоксиметил- и 1-ацетилпроизводные имидазола; бензимидазола, 2-цианометилбензимидазола и перимидина образуются пикраты 1-амино-3-R-имидазолия, бензимидазолия и перимидиния (R = CH₃OCH₂, CH₃CO). Их дальнейший гидролиз (самопроизвольный в случае N-ацетилпроизводных) приводит к элиминированию лабильного заместителя R и образованию соответствующего N-аминоимидазола или перимидина, что в ряде случаев является более удобным методом их синтеза, чем прямое аминирование NH-гетероциклов в щелочной среде.

Известно, что наиболее удобным способом получения N-аминоазолов является электрофильное аминирование NH-азолов гидроксиламин-O-сульфо кислотой (ГАСК) в водно-щелочной среде [2]. Однако этот метод имеет ряд ограничений, связанных главным образом с легкостью образования и реакционной способностью N-анионов азолов, через которые и протекает реакция. Он трудно применим к азолам, обладающим пониженной NH-кислотностью (например, имидазол) [3], дающим малонуклеофильные (нитроазолы) [4] или нестабильные (перимидин) [5] N-анионы. Существенные проблемы могут также возникнуть при аминировании соединений, содержащих наряду с пиррольной группой NH другие кислотные функции, образующие реакционноспособные анионы. Предложен ряд способов преодоления этих осложнений. Так, в случае азолов с пониженной NH-кислотностью или образующих малонуклеофильные анионы рекомендовано использование неводных растворителей и более сильных, чем щелочь, оснований [3, 6]. Однако при этом возникает проблема с выбором аминирующего агента. Поскольку ГАСК неприменима в неводных средах, приходится использовать более дорогие и труднодоступные реагенты, такие, как O-мезитилсульфонилгидроксиламин (МСГ) [6], дифенилфосфинилгидроксиламин [3] или O-пикрилгидроксиламин (ПГА) [7]. Альтернативный путь состоит в аминировании нейтральных оснований азолов с последующим депротонированием образующегося при этом N-аминоазолиевого катиона с помощью поташа или щелочи. Этот способ также требует применения в качестве аминирующих агентов МСГ или ПГА [7]. Кроме того, его недостаток заключается в том, что исходный азол сам способен депротонировать соль N-аминоазолия, что выводит его из дальнейших превращений и, следовательно, существенно уменьшает выход целевого продукта. Обращает на себя внимание тот факт, что в отличие от NH-азолов N-замещенные азолы при действии МСГ или ПГА образуют соли N-аминоазолия, как правило, с высоким выходом [8, 9]. В данной работе мы решили ввести в подобные превращения азолы, содержащие потенциально лабильные N-заместители. Мы рассчитывали, что последние могут быть легко удалены после аминирования, что станет еще одним способом синтеза

* Сообщение 7 см. [1].

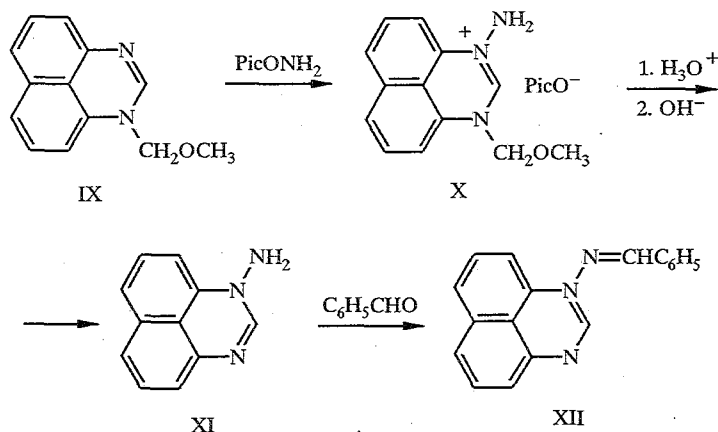
N-аминоазолов, трудно получаемых через N-анионы. В качестве таких лабильных групп нами были выбраны метоксиметильная и ацетильная группы. Исследования проводились в ряду имидазола, бензимидазола и перимидина. Хотя бензимидазол хорошо аминируется ГАСК через N-анион [10], он был взят в качестве удобного модельного соединения.



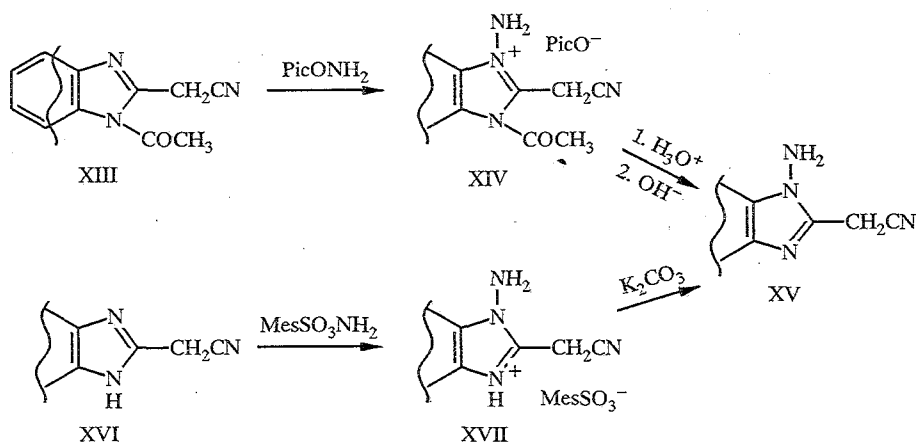
I, III, V, VII X = (CH)₄; II, IV, VI, VIII X = 2H; I—III a R = CH₂OCH₃, б R = COCH₃, в R = H;
Pic — пикрил

Как и ожидалось, соединения Ia и IIa при действии ПГА в хлороформе образуют с хорошим выходом соли 1-амино-3-метоксиметилимидазолия IIIa и IVa. Их последующий гидролиз в концентрированной соляной кислоте протекает довольно трудно и требует многочасового кипячения. Выход аминов V и VI составляет 48 и 41% соответственно, причем последний был выделен только в виде бензилиденового производного VIII. (Выделение этого маслообразного и весьма неустойчивого амина в виде основания неудобно.) В случае 1-ацетилпроизводных IIб и IIб продуктом их реакции с ПГА сразу является пикрат соответствующего амина (IIIв и IVв), выход которого составляет 72 и 84% соответственно. Неустойчивость солей типа IIIб и IVб, содержащих богатую энергией связь N-ацил, общеизвестна [11]. В данном случае помимо обычного гидролиза этой связи за счет следов влаги, присутствующей в реакционной смеси, ее расщеплению способствует возможность переноса ацетильной группы на пикрильный анион. Действительно, в фильтрате, оставшемся после отделения солей IIIв и IVв, присутствует некоторое количество пикрилацетата. Пикраты IIIв и IVв могут быть обычным путем превращены в основания V и VI или в гидразоны VII и VIII.

К сожалению, данный подход оказался малоприменимым к синтезу 1-аминоперимидина (XI). 1-Ацетилперимидин — не очень устойчивое и поэтому малодоступное вещество [12]. Что касается 1-метоксиметилперимидина (IX), то при действии ПГА он образует с хорошим выходом соль X. Однако ее последующий кислотный гидролиз сопровождается осмолением, вследствие чего выход амина, выделенного только в виде гидразона XII, составляет не более 5%. Мы объясняем это известной высокой реакционной способностью нафталинового кольца в перимидинах по отношению к электрофильным реагентам [13]. Вероятно, выделяющийся при гидролитическом расщеплении метоксиметильной группы формальдегид дает с перимидинами продукты поликонденсации типа фенолформальдегидных смол.



В качестве примера соединения с несколькими кислотными центрами нами был выбран 2-цианметилбензимидазол (XVI), который имеет близкие значения NH- и CH-кислотности: $pK_a(\text{NH}) = 11,48$ и $pK_a(\text{CH}) = 13,23$ (в 50% водном ацетоне) [13]. Его 1-ацетилпроизводное XIII при действии ПГА превращается через соль XIV в ранее не известный 1-амино-2-цианметилбензимидазол (XV), выход которого составил 17%. Этот метод лучше, чем аминирование соединения XVI с помощью ГАСК в щелочной среде, поскольку в последнем случае амин XV трудно отделить от многочисленных побочных продуктов, присутствующих в реакционной смеси. Однако он все же уступает аминированию XVI в нейтральных условиях с помощью МСТГ, которое позволяет получить амин XV после обработки поташом промежуточно образующейся соли XVII с выходом 31%.



На основании проведенной работы можно сделать вывод о принципиальной возможности использования N-защитных групп для получения N-аминоазолов через соли N-аминоазолия. Более перспективным кажется использование для этих целей N-ацетильной группы, что заслуживает проведения дополнительных исследований.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ПМР записаны на приборе Unity-300 с рабочей частотой 300 МГц, внутренний эталон ТМС. ИК спектры получены на приборе ИКС-40 в вазелиновом масле. Контроль за ходом реакций и чистотой полученных соединений проводили методом ТСХ на пластинках с Al_2O_3 IV

степени активности. Температуры плавления измеряли в запаянных стеклянных капиллярах на приборе ПТП и не подвергались исправлению.

Данные элементного анализа соединений IIIa, в, IVa, в, X, XV на C, H соответствуют вычисленным.

1-Амино-3-метоксиметилбензимидазолий пикрат (IIIa, C₁₅H₁₄N₆O₈). К раствору 0,31 г (1,9 ммоль) 1-метоксиметилбензимидазола в 3 мл хлороформа приливают раствор 0,6 г (2,46 ммоль) ПГА в 18 мл хлороформа. Смесь перемешивают 1 ч при 55...60 °С, отфильтровывают осадок соли IIIa. Выход 0,56 г (72%). Золотисто-желтые кристаллы с $T_{пл}$ 120...123 °С (из этанола). ИК спектр: 3380, 3110 (NH₂), 1635 см⁻¹ (C=N). Спектр ПМР (ДМСО-D₆): 3,35 (с, 3H, CH₃), 5,85 (с, 2H, CH₂), 7,0 (шир. с, 2H, NH₂), 7,69...7,8 (м, 2H, 5-H, 6-H), 7,95...8,1 (м, 2H, 4-H, 7-H), 8,59 (с, 2H, 3'-H, 5'-H), 9,98 м. д. (с, 1H, 2-H).

1-Амино-3-метоксиметилимидазолий пикрат (IVa, C₁₁H₁₂N₆O₈). Получают аналогично соли IIIa из 0,28 г (2,5 ммоль) 1-метоксиметилимидазола и 1,22 г (5 ммоль) ПГА. Выход 0,7 г (79%). Коричнево-оранжевые иглы с $T_{пл}$ 97...101 °С (из этанола). ИК спектр: 3307, 3139 (NH₂), 1612 см⁻¹ (C=N). Спектр ПМР (ДМСО-D₆): 3,3 (с, 3H, CH₃), 5,48 (с, 2H, CH₂), 6,3...7,4 (шир. с, 2H, NH₂), 7,71 (т, 1H, 4-H), 7,81 (т, 1H, 5-H), 8,6 (с, 2H, 3'-H, 5'-H), 9,34 м. д. (т, 1H, 2-H); $J_{2,4} = J_{2,5} = J_{4,5} = 1,9$ Гц.

Гидролиз соли IIIa. Кипятят 0,25 г (0,63 ммоль) соли IIIa с 5 мл конц. HCl 8,5 ч. После охлаждения смесь нейтрализуют конц. аммиаком до pH 7, пикриновую кислоту экстрагируют хлороформом (3 × 15 мл), 1-аминобензимидазол — этилацетатом (3 × 20 мл). Этилацетатную вытяжку упаривают до 1/3 объема и пропускают через колонку с Al₂O₃ ($l = 25$, $d = 2$ см), элюируя хлороформом. 1-Аминобензимидазол элюируется в виде бесцветной фракции с R_f 0,24. Выход 47 мг (56%). $T_{пл}$ 155...156 °С, соответствует лит. данным [10].

Гидролиз соли IVa. Раствор 0,2 г (0,56 ммоль) соли IVa в 5 мл конц. HCl кипятят 30 ч, после чего досуха выпаривают, добавляют 3 мл уксусной кислоты, 0,1 мл (1 ммоль) бензальдегида и кипятят 40 мин. Смесь упаривают до 1/3 первоначального объема, остаток разбавляют 1 мл воды, нейтрализуют аммиаком до pH 7 и досуха выпаривают под вакуумом. Сухой остаток экстрагируют 10 мл хлороформа, вытяжку пропускают через колонку с Al₂O₃ ($l = 25$, $d = 2$ см), элюент хлороформ. 1-Бензилиденаминоимидазол (VIII) вымывается в виде бесцветной фракции с R_f 0,49. Выход 45 мг (47%). Бесцветные иглы с $T_{пл}$ 115...116 °С, соответствует лит. данным [3]. Спектр ПМР (CDCl₃): 7,17 (с, 1H, 4-H), 7,43...7,55 (м, 4H, 5-H, 3'-H — 5'-H), 7,82 (м, 2H, 2'-H, 6'-H), 7,98 (с, 1H, 2-H), 8,48 м. д. (с, 1H, N=CH).

1-Аминобензимидазолий пикрат (IIIв, C₁₃H₁₀N₆O₇). К раствору 0,16 г (1 ммоль) 1-ацетилбензимидазола в 5 мл хлороформа прибавляют раствор 0,37 г (1,5 ммоль) ПГА в 15 мл хлороформа. Смесь перемешивают 1 ч при 55...60 °С, после охлаждения отфильтровывают осадок пикрата IIIв. Выход 0,26 г (72%). Ярко-желтые кристаллы с $T_{пл}$ 220...223 °С (из этанола) (лит. данные: 223...226 °С [14]). ИК спектр: 3330, 3220 (NH₂), 1610 см⁻¹ (C=N). Спектр ПМР (ДМСО-D₆): 6,83 (шир. с, 2H, NH₂), 7,64 (м, 2H, 5-H, 6-H), 7,85 (м, 2H, 4-H, 7-H), 8,59 (с, 2H, 3'-H, 5'-H), 9,61 м. д. (д, 1H, 2-H, $J_{CH-NH} = 7,62$ Гц).

1-Аминоимидазолий пикрат (IVв, C₉H₈N₆O₇). К раствору 0,18 г (1,7 ммоль) 1-ацетилимидазола в 5 мл хлороформа прибавляют раствор 0,6 г (2,5 ммоль) ПГА в 20 мл хлороформа. Смесь перемешивают 1 ч при 55...60 °С, после чего отфильтровывают выпавший осадок пикрата IVв. Выход 0,44 г (84%). Желтые кристаллы с $T_{пл}$ 167...168 °С (из этанола). ИК спектр: 3345, 3170 (NH₂), 1610 см⁻¹ (C=N). Спектр ПМР (ДМСО-D₆): 6,83 (уш. с, 2H, NH₂), 7,62 (м, 2H, 4-H, 5-H), 8,59 (с, 2H, 3'-H, 5'-H), 9,08 м. д. (м, 1H, 2-H); $J_{2-H-NH} = 2,93$ Гц, $J_{2-H-4(5)-H} = 1,47$ Гц.

1-Амино-3-метоксиметилперимидиний пикрат (X, C₁₉H₁₆N₆O₈). получают аналогично пикрату IIIa из 1,42 г (6,7 ммоль) 1-метоксиметилперимидина и 1,75 г (7,2 ммоль) ПГА. Реакцию проводят при комнатной температуре. Выход 2,6 г (85%). Желтые кристаллы с $T_{пл}$ 163...164 °С (из этанола). ИК спектр: 3310, 3154 (NH₂), 1630 см⁻¹ (C=N). Спектр ПМР (ДМСО-D₆): 3,46 (с, 3H, CH₃), 5,39 (с, 2H, CH₂), 6,37 (уш. с, 2H, NH₂), 7,10 (д, 1H, 9-H, $J_{8-9} = 7,6$ Гц), 7,20 (д, 1H, 4-H, $J_{4-5} = 7,03$ Гц), 7,55 (м, 4H, 5-H — 8-H), 8,58 (с, 2H, 3'-H, 5'-H), 9,20 м. д. (с, 1H, 2-H).

Гидролиз соли X. Кипятят 0,62 г (1,36 ммоль) пикрата X с 5 мл конц. HCl 10 мин (при более продолжительном нагревании наблюдается сильное осомление). Смесь досуха выпаривают под уменьшенным давлением, к остатку добавляют 6 мл уксусной кислоты, 0,14 мл (1,36 ммоль) бензальдегида и кипятят 1,5 ч. Реакционную смесь концентрируют до 1/3 объема, разбавляют 1 мл воды, нейтрализуют концентрированным раствором аммиака до pH 7 и вновь досуха выпаривают. Сухой остаток экстрагируют 10 мл теплого хлороформа, вытяжку пропускают через колонку с

Al_2O_3 ($l = 20$, $d = 1,5$ см), элюируют хлороформом и собирают оранжевую фракцию с $R_f = 0,83$. Получают 0,02 г (5% в расчете на пикрат X) 1-бензилиденаминоперимидина (XII), $T_{\text{пл}}$ 172...174 °C, соответствует данным [7].

1-Амино-2-цианметилбензимидазол (XV, $\text{C}_9\text{H}_8\text{N}_2$). А. В охлажденный до 0 °C раствор 1,99 г (10 ммоль) 1-ацетил-2-цианметилбензимидазола [15] в 20 мл дихлорметана в один прием прибавляют 2,71 г (10 ммоль) 90% ПГА. Смесь перемешивают 1 ч при комнатной температуре, после чего отфильтровывают 2,91 г кристаллического осадка палевого цвета. Осадок растворяют при нагревании в 50 мл 10% HCl , осветляют активированным углем (0,3 г) и далее отделяют пикриновую кислоту, экстрагируя ее бензолом (3×10 мл). Водный слой подщелачивают твердым поташом, продукт реакции экстрагируют дихлорметаном (3×10 мл). Получают 0,29 г (17%) амина XV в виде светло-палевого кристаллов с $T_{\text{пл}}$ 144...145 °C (из смеси бензол—дихлорэтан, 2:1). ИК спектр: 3394, 3195 (NH_2), 2247 cm^{-1} ($\text{C}\equiv\text{N}$). Спектр ПМР (CDCl_3): 4,06 (с, 2H, CH_2), 4,77 (уш. с, 2H, NH_2), 7,23...7,38 (м, 3H, 5-H—7-H), 7,71 м. д. (м, 1H, 4-H).

Фильтрат, оставшийся после отделения осадка массой 2,91 г, пропускают через колонку с Al_2O_3 ($l = 12$, $d = 4$ см). Собирают лимонно-желтую фракцию, дающую после упаривания 0,42 г (15,5%) пикрилацетата, $T_{\text{пл}}$ 73...95 °C.

Б. Выхушенный сульфатом натрия при 0 °C в течение 1 ч раствор 2,7 г (10 ммоль) 80% мезитилсульфонил-О-гидроксиламина в 30 мл сухого диэтилового эфира прибавляют в один прием к порошку 1,57 г (10 ммоль) 2-цианметилбензимидазола (XVI). Смесь перемешивают при комнатной температуре 1 ч, после чего отделяют 2,81 г выпавшего осадка охристого цвета. Осадок перекристаллизовывают из 50 мл воды с применением активированного угля (раствор нагревают не выше 90 °C). Получают 1,58 г (42,5%) желтоватых игольчатых кристаллов мезитилсульфоната 1-амино-2-цианметилбензимидазолия (XVII). Их обрабатывают 10 мл насыщенного раствора поташа, основание XV экстрагируют дихлорметаном (3×10 мл), вытяжку сушат сульфатом натрия. После отгонки дихлорметана под уменьшенным давлением получают 0,54 г (31%) соединения XV, идентичного по своим характеристикам продукту, полученному по методу А.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Медведева М. М., Пожарский А. Ф. // ХГС. — 1982. — № 8. — С. 1086.
2. Kuzmenko V. V., Pozharskii A. F. // Adv. Heterocycl. Chem. — 1992. — Vol. 53. — P. 85.
3. Klotzer W., Baldinger H., Karpitschka E. M., Knoflach J. // Synthesis. — 1982. — N 7. — P. 592.
4. Vinogradov V. M., Dalinger I. L., Shevelev S. A. // Mendeleev Commun. — 1993. — N 3. — P. 111.
5. Кузьменко В. В., Пожарский А. Ф., Комиссаров В. Н. // ХГС. — 1980. — № 1. — С. 93.
6. Ohsawa A., Arai H., Ohnishi H., Itoh T., Kaihoh T., Okada M., Igeta H. // J. Org. Chem. — 1985. — Vol. 50. — P. 5520.
7. Пожарский А. Ф., Крышталюк О. В., Александров Г. Г., Кузьменко В. В. // ХГС. — 1995. — № 1. (в печати).
8. Tamura Y., Tsubouchi H., Doi E., Ikeda M. // Chem. Pharm. Bull. — 1983. — Vol. 31. — P. 1378.
9. Pozharskii A. F., Kuzmenko V. V., Foces-Foces M. C., Llamas-Saiz A. L., Claramunt R. M., Sanz D., Elguero J. // J. Chem. Soc. Perkin II. — 1994. — N 4. — P. 841.
10. Пожарский А. Ф., Кузьменко В. В., Бумбер А. А., Петров Э. С., Терехова М. И., Чикина Н. А., Нанавян И. М. // ХГС. — 1989. — № 2. — С. 221.
11. Staab H. A. // Angew. Chem. — 1962. — Bd 74. — S. 407.
12. Пожарский А. Ф., Дальниковская В. В. // Усп. химии. — 1981. — Т. 50. — С. 1559.
13. Анисимова В. А., Аскалепова О. И., Багдасаров К. Н., Черновьянц М. С. // ХГС. — 1988. — № 3. — С. 345.
14. Claramunt R. M., Sanz D., Catalan J., Fabero F., Garcia A., Foces-Foces C., Llamas-Saiz A. L., Elguero J. // J. Chem. Soc. Perkin II. — 1993. — P. 1687.
15. Okamoto Y., Ueda T. // Chem. Pharm. Bull. — 1977. — Vol. 25. — P. 3087.