

П. М. Кочергин, В. А. Лифанов

## ИССЛЕДОВАНИЯ В РЯДУ ИМИДАЗОЛА

95\*. СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ ИМИДАЗО[1,5-*a*]ИМИДАЗОЛА

Взаимодействие 1-ацилметил-2-метил-4-нитро-5-бромимидазолов с аммиаком или с первичными аминами и циклизация 1-ацилметил-2-метил-4-нитро-5-алкил (арил)аминоимидазолов в среде низших органических кислот приводит к производным имидазо[1,5-*a*]имидазола.

Замещенные гетероароматические системы имидазо[1,5-*a*]имидазола до наших кратких сообщений [2, 3] не были известны. Было описано несколько полициклических соединений, производных гексагидроимидазо[1,5-*a*]имидазола [4] и 2,3-дигидро-2-оксо-5-метил-7-нитроимидазо[1,5-*a*]имидазола [5].

В развитие работ [6—10] по синтезу конденсированных имидазольных систем с общим атомом азота нами исследована реакция доступных 1-ацетонил- и 1-фенацил-2-метил-4-нитро-5-бромимидазолов (II, III) [10, 11] с аммиаком, первичными аминами жирного, жирно-ароматического и ароматического ряда, диалкиламиноалкиламинами, аминспиртами и аминокислотами. Было установлено, что эта реакция легко протекает при нагревании в спиртах (метанол—бутанол), углеводородах (ксилол), ДМФА, низших органических кислотах (НСООН, СН<sub>3</sub>СООН) или в избытке высококипящего амина, при этом в одну стадию получают производные имидазо[1,5-*a*]имидазола VIII—XIX (таблица). Выход последних в зависимости от характера исходных веществ, условий проведения процесса, выделения и очистки веществ колеблется от 20 до 86%. В ряде опытов наблюдалось значительное осмоление реакционных смесей, что связано, вероятно, с возможностью образования оснований Шиффа, которые при нагревании полимеризуются.

Избыток амина применяли для связывания выделяющегося при реакции бромоводорода, а в случае аминокислот использовали их калиевые соли.

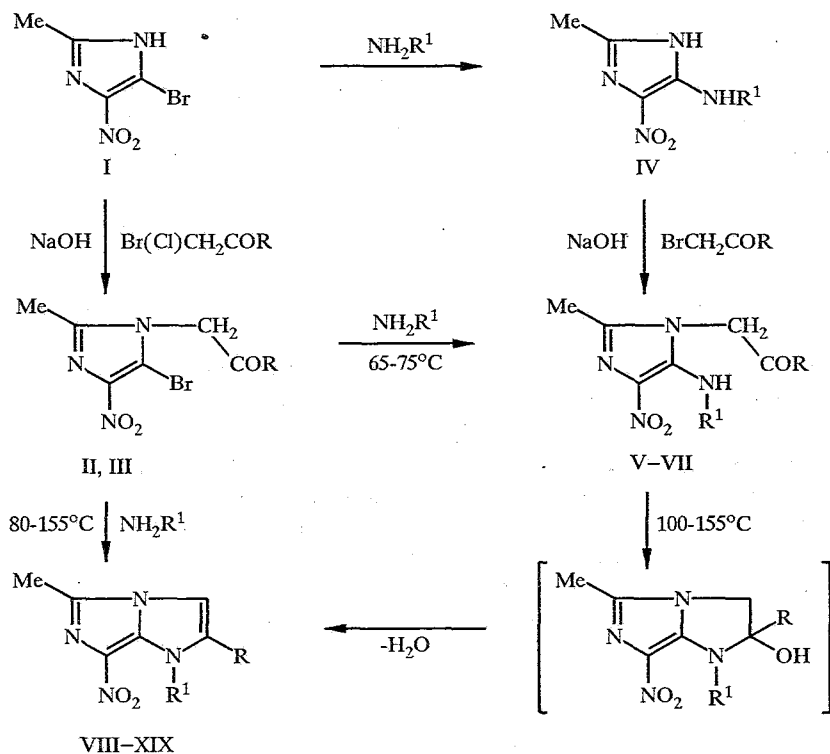
Было показано, что на первой стадии указанного процесса происходит нуклеофильное замещение атома брома на остаток аммиака или амина с образованием промежуточных 1-ацилметил-2-метил-4-нитро-5-амино(алкиламино, ариламино)имидазолов. Так, при нагревании кетонов II и III с метиламином в метаноле при 65...75 °С были выделены 1-ацетонил- и 1-фенацил-2-метил-4-нитро-5-метиламиноимидазолы (VI, VII). Последние при дальнейшем нагревании реакционной смеси, а еще лучше при более высокой температуре, например, при кипячении в муравьиной кислоте, легко отщепляют молекулу воды, циклизуясь в производные имидазо[1,5-*a*]имидазола (IX, XVI).

Строение промежуточных соединений (VI, VII) подтверждено ИК спектрами, в которых присутствуют полосы валентных колебаний группы СО в области 1680...1740 и группы NH в области 3280...3400 см<sup>-1</sup>.

Второй метод получения производных имидазо[1,5-*a*]имидазола, который можно рассматривать как встречный синтез, заключается в реакции 2-метил-4(5)-нитро-5(4)-бромимидазола I с аммиаком или с первичным

\* Сообщение 94 см. [1].

амином и последующем алкилировании 2-метил-4(5)-нитро-5(4)-аминоимидазолов  $\alpha$ -галогенкетонами в щелочной среде и циклизации выделенных 1-ацетилметил-2-метил-4-нитро-5-аминоимидазолов при нагревании в высококипящем растворителе или в  $\text{HCOOH}$ . Так, из нитробромимидазола I, анилина и фенацилбромида был получен в три стадии 1,2-дифенил-5-метил-7-нитроимидазо[1,5-*a*]имидазол XVIII, оказавшийся идентичным продукту реакции кетона III с анилином. Следует отметить, что этот метод синтеза производных имидазо[1,5-*a*]имидазола менее удобен, чем описанный выше.



Индивидуальность полученных бициклических соединений VIII—XIX была подтверждена методом ТСХ, а их состав и строение — элементарным анализом, ИК и ПМР спектрами. В ИК спектрах этих соединений, в отличие от ИК спектров исходных нитробромкетонов (II, III) или промежуточных нитроаминокетонов (V—VII), отсутствуют полосы поглощения групп  $\text{CO}$  и  $\text{NH}$ . В спектрах ПМР, как уже сообщалось [3], присутствуют четкие сигналы протонов группы  $5\text{-CH}_3$  в области 2,31...2,49 и ароматического протона в положении 3 в области 7,38...7,48 м. д.

#### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры соединений получены на приборе UR-10 в вазелиновом масле. ТСХ соединений проводили на пластинках Silufol UV-254, проявление парами йода. Жидкие амины (изобутиламин, моноэтанолламин и др.) применялись в реакциях свежеперегнанными. Характеристики синтезированных производных имидазо[1,5-*a*]имидазола (VIII—XIX) приведены в таблице.

Производные имидазо[1,5-*a*]имидазола (VIII—XIX)

Соединение	R	R <sup>1</sup>	Брутто-формула	T <sub>пл</sub> , °C, с разл.	Выход, %
VIII	Me	H	C <sub>7</sub> H <sub>3</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	237...238*	42
IX	Me	Me	C <sub>8</sub> H <sub>10</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	270...271*	53...62
X	Me	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	C <sub>9</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	241...243	86
XI	Me	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	C <sub>13</sub> H <sub>21</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub>	143...144	20
XII	Me	<i>i</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	C <sub>11</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	174...175	80
XIII	Me	Ph	C <sub>13</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	258...259	76
XIV	Me	CH <sub>2</sub> COOH	C <sub>9</sub> H <sub>10</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	242...245*	71
XV	Me	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> COOH	C <sub>11</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	236...237	20
XVI	Ph	Me	C <sub>13</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	279...281	23...90
XVII	Ph	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	C <sub>14</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	254...255	21
XVIII	Ph	Ph	C <sub>18</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	271...272	37...80
XIX	Ph	PhCH <sub>2</sub>	C <sub>19</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	244...245	66...69

\* По данным [3], T<sub>пл</sub> соединений VIII, IX и XIV 238, 270...271 и 242...245 °C соответственно.

Данные элементного анализа соединений IV, V, VIII—XIX на C, H, N соответствуют вычисленным.

2-Метил-4(5)-нитро-5(4)-бромимидазол (I) получен bromированием 2-метил-4(5)-нитроимидазола бромом по методу [12].

1-Ацетонил- и 1-фенацил-4-нитро-5-бромимидазолы (II, III) получены алкилированием соединения I α-галогенкетонами по методу [10, 11].

2-Метил-4(5)-нитро-5(4)-фениламиноимидазол (IV). Раствор 10,3 г (0,05 моль) соединения I и 10,2 г (0,11 моль) анилина в 200 мл *n*-бутанола кипятят 8 ч, охлаждают, осадок отфильтровывают, промывают петролейным эфиром, водой, сушат. T<sub>пл</sub> 211...213 °C (с разл., из метанола). ИК спектр: 3280 см<sup>-1</sup> (NH). Выход соединения IV 6,2 г (57%).

1-Фенацил-2-метил-4-нитро-5-фениламиноимидазол (V). К раствору 0,4 г (0,01 моль) NaOH в 50 мл безводного этанола добавляют 2,38 г (0,012 моль) фенацилбромид, смесь кипятят 2 ч, охлаждают, осадок отфильтровывают, промывают эфиром, водой, сушат. T<sub>пл</sub> 203...204 °C (с разл., из метанола). ИК спектр: 1680 (CO), 3280 см<sup>-1</sup> (NH). Выход соединения V 2,4 г (71%).

1-Ацетонил-2-метил-4-нитро-5-метиламиноимидазол (VI). А. Смесь 2,62 г кетона II, 45 мл этанола и 25 мл водного 25% раствора метиламина нагревают в автоклаве при 65 °C в течение 3 ч. Растворитель отгоняют в вакууме, маслянистый остаток при затирании с этанолом закристаллизовывается. Осадок отфильтровывают, промывают водой, охлажденным этанолом, ацетоном и эфиром. T<sub>пл</sub> 175...179 °C (с разл.). ИК спектр: 1740 (CO), 3400 см<sup>-1</sup> (NH). Выход соединения VI 0,6 г (28%).

Б. Смесь 2,62 г кетона II и 15 мл 20% раствора метиламина в метаноле кипятят 2 ч, контролируя реакционную массу по ТСХ до отсутствия исходного кетона II. Раствор охлаждают, осадок отфильтровывают, промывают этанолом, ацетоном, водой, сушат. T<sub>пл</sub> 175...177 °C (с разл.), после кристаллизации из этанола T<sub>пл</sub> 175...177 °C (с разл.). Водно-этанольно-ацетоновые фильтраты упаривают, растворяют в воде, экстрагируют хлороформом, экстракт сушат Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, растворитель отгоняют, остаток кристаллизуют из метилэтилкетона. Выделяют 0,49 г (25%) бициклического соединения IX с T<sub>пл</sub> 270...271 °C (с разл.). Выход соединения VI 0,54 г (25%).

1-Фенацил-2-метил-4-нитро-5-метиламиноимидазол (VII). Смесь 6,48 г кетона III и 80 мл 8% раствора метиламина в метаноле нагревают в автоклаве 4 ч при 70...75 °C, растворитель отгоняют до небольшого объема, охлаждают, осадок отфильтровывают, промывают водой, ацетоном, хлороформом, сушат. T<sub>пл</sub> 182...183 °C (с разл., из метанола). ИК спектр: 1680 (CO), 3280 см<sup>-1</sup> (NH). Выход соединения VII 2,95 г (54%).

2,5-Диметил-7-нитроимидазо[1,5-*a*]имидазол (VIII). Смесь 5,24 г кетона II и 80 мл 15% раствора аммиака в метаноле нагревают в автоклаве в течение 5 ч при 70...75 °C, растворитель

отгоняют в вакууме, маслянистый остаток затирают с ацетоном, осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат. Выход соединения VIII 1,5 г.

**1,2,5-Триметил-7-нитроимидазо[1,5-*a*]имидазол (IX).** А. В раствор 2,62 г кетона II в 15 мл 96%  $\text{CH}_3\text{COOH}$  пропускают ток газообразного метиламина в течение 5 мин, при этом происходит потемнение раствора и его разогревание. Вскоре из реакционной массы выделяется осадок. Массу разбавляют водой, осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат. Выход соединения IX 1,2 г (62%).

Б. Раствор 0,21 г соединения VI в 2 мл 99,7%  $\text{HCOOH}$  кипятят 5 мин, охлаждают, разбавляют 8 мл воды, осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат. Депрессии температуры плавления с образцом IX, полученным по методу А, не дает. Выход соединения IX 0,1 г (53%). Аналогично из моноциклических соединений V и VII получены соответственно бициклические соединения XVIII и XVI с выходом 80...90%.

**1-Гидроксиэтил-2,5-диметил-7-нитроимидазо[1,5-*a*]имидазол (X).** Раствор 13,1 г (0,05 моль) кетона II и 9,2 г (0,15 моль) моноэтанолamina в 30 мл ДМФА нагревают 5 ч при 110...115 °C и 8 ч при температуре кипения. Массу охлаждают, выливают в 20 мл воды, осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат. Выход соединения X 4,8 г.

**1-Диэтиламиноэтил-2,5-диметил-7-нитроимидазо[1,5-*a*]имидазол (XI).** Смесь 5,24 г (0,02 моль) кетона II, 5,81 г (0,05 моль) диэтиламиноэтиламина и 15 мл этанола кипятят 2 ч, охлаждают до 0...2 °C, осадок отфильтровывают, промывают охлажденным этанолом, сушат. Выход соединения XI 1,52 г.

**1-Изобутил-2,5-диметил-7-нитроимидазо[1,5-*a*]имидазол (XII).** К раствору 2,62 г (0,01 моль) кетона II в 20 мл 99%  $\text{HCOOH}$  добавляют 14,6 г (0,2 моль) изобутиламина. Смесь кипятят 1 ч, охлаждают, добавляют 50 мл воды и экстрагируют хлороформом, экстракт промывают водой, сушат  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , растворитель отгоняют, остаток промывают эфиром, сушат. Выход соединения XII 1,9 г. Аналогично получают соединение XVI с тем отличием, что в раствор кетона III в  $\text{HCOOH}$  пропускают газообразный метиламин. Проба смешения соединения XVI с образцом этого вещества, полученного циклизацией промежуточного соединения VII в  $\text{HCOOH}$ , не дала депрессии температуры плавления.

**1-Фенил-2,5-диметил-7-нитроимидазо[1,5-*a*]имидазол (XIII).** Раствор 2,62 г (0,01 моль) кетона III и 4,64 г (0,05 моль) анилина в 15 мл ДМФА кипятят 5 ч, охлаждают, добавляют 15 мл воды, осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат. Выход соединения XIII 1,94 г. Аналогично получают соединения XVII и XIX.

**1-Карбоксиметил-2,5-диметил-7-нитроимидазо[1,5-*a*]имидазол (XIV).** К раствору 1,12 г (0,02 моль) КОН в 50 мл воды добавляют 1,5 г (0,02 моль) гликокола и 2,62 г (0,01 моль) кетона II. Смесь кипятят 2 ч, охлаждают, раствор подкисляют разбавленной  $\text{HCl}$  до pH 5, осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат. Выход соединения XIV 1,7 г. Соединение XV получают аналогично.

**1,2-Дифенил-5-метил-7-нитроимидазо[1,5-*a*]имидазол (XVIII).** Раствор 1,62 г (0,005 моль) кетона III и 1,16 г (0,0125 моль) анилина в 30 мл *n*-бутанола кипятят 10 ч, охлаждают, осадок отфильтровывают, промывают пропанолом-2, водой, сушат. Выход соединения XVIII 0,64 г (40%). При проведении этой реакции в ксилоле (8 ч кипячения) выход соединения XVIII составил 37%, а в избытке анилина (6 ч кипячения) — 70%. Проба смешения соединения XVIII с веществом, полученным циклизацией соединения V в  $\text{HCOOH}$ , не дает депрессии температуры плавления, ИК спектры образцов идентичны.

Свойства соединений VIII—XIX (таблица): светло-желтые кристаллические вещества, трудно растворимые в воде и большинстве органических растворителей, легко растворимые при нагревании в  $\text{CH}_3\text{COOH}$  и ДМФА, не образуют хлоргидратов и пикратов (за исключением соединения XI). Для анализа вещества очищались кристаллизацией из воды (IX, X), метанола (VIII, XIII), водного метанола (XII, XV), этанола (XIX), бензола (XI), ледяной  $\text{CH}_3\text{COOH}$  (XVI), ДМФА (XVII), водного ДМФА (XVIII).

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Кочергин П. М., Палей Р. М., Черняк С. А. // ХГС. — 1993. — № 5. — С. 659.
2. Лифанов В. А., Кочергин П. М. // Тез. докл. V Всесоюз. конф. по химии азотсодержащих гетероцикл. соед. — Черноголовка, 1991. — Ч. 1. — С. 32.
3. Лифанов В. А., Кочергин П. М. // Хим. - фарм. журн. — 1993. — № 12. — С. 59.
4. *Alpen Van J.* // *Rec. trav. Chem.* — 1933. — Vol. 52. — P. 478.

5. *Sunjic V., Faidiga T., Japel M.* // *J. Heterocycl. Chem.* — 1970. — Vol. 7. — P. 211.
6. *Кочергин П. М., Прийменко Б. А.* // *ХГС.* — 1969. — № 1. — С. 176.
7. *Кочергин П. М., Прийменко Б. А., Пономарь В. С., Повстяной М. В., Ткаченко А. А., Мазур И. А., Красовский А. Н., Кныш Е. Г., Юрченко М. И.* // *ХГС.* — 1969. — № 1. — С. 177.
8. *Прийменко Б. А., Кочергин П. М.* // *ХГС.* — 1971. — № 9. — С. 1243.
9. *Прийменко Б. А., Кочергин П. М.* // *ХГС.* — 1971. — № 12. — С. 1692.
10. *Повстяной М. В., Клыков М. А., Горбань Н. М., Кочергин П. М.* // *ХГС.* — 1975. — № 6. — С. 855.
11. *Повстяной М. В., Клыков М. А., Клюев Н. А.* // *ХГС.* — 1981. — № 6. — С. 833.
12. *Кочергин П. М., Цыганова А. М., Шлихунова В. С.* // *Хим.-фарм. журн.* — 1968. — № 10. — С. 22.

Центр по химии лекарственных средств —  
Всероссийский научно-исследовательский  
химико-фармацевтический институт,  
Москва 119815

Поступило в редакцию 21.01.94