

ПРОИЗВОДНЫЕ ИМИДАЗОЛА

XI. БРОМИРОВАНИЕ ЗАМЕЩЕННЫХ 1-БЕНЗИЛ-4-НИТРОИМИДАЗОЛОВ

М. А. ИРАДЯН, Н. С. ИРАДЯН и Ш. А. АВЕТЯН

Институт тонкой органической химии им. А. Л. Мяджояна
 АН Армянской ССР, Ереван

Поступило 20 VI 1977

Показано, что бромирование 1-бензил-4-нитро- и 1-бензил-2-метил-4-нитроимидазолов, содержащих галоген и метоксигруппу в бензильном радикале, приводит к 5-бромзамещенным имидазолам.

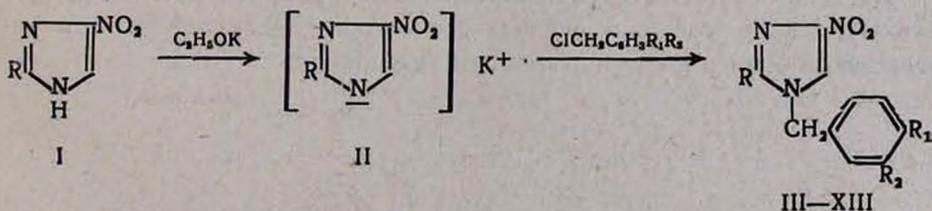
Табл. 2, библиограф. ссылок 9.

Высокая подвижность атома галогена в нитрогалогенимидазолах используется в органических реакциях.

Галогенимидазолы можно получать галоидированием имидазола или циклизацией N,N'-дизамещенных оксамидов пятихлористым фосфором [1,2]. Последний метод используется для синтеза 1-алкил-5-галогенимидазолов. Бромирование 4(5)-замещенных имидазолов эквивалентным количеством брома протекает с преимущественным образованием 5(4)-бромимидазолов [3,4].

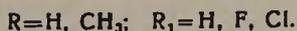
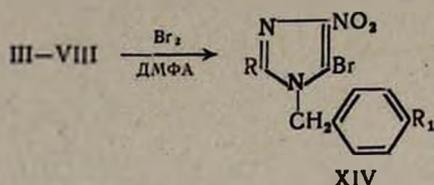
В настоящей работе исследовано бромирование 1-бензил-4-нитро- и 1-бензил-2-метил-4-нитроимидазолов, содержащих галоген и метоксигруппу в бензильном радикале.

Исходные бензилнитроимидазолы синтезированы алкилированием калиевых солей нитроимидазолов II соответствующими бензилхлоридами. Известно [5], что при взаимодействии калиевых солей 4(5)-нитроимидазолов с галогенпроизводными получают 1,4-замещенные изомеры.



R, R₁, R₂=H, H, H (II); CH₃, H, H (IV); H, F, H (V); H, Cl, H (VI);
 CH₃, F, H (VII); CH₃, Cl, H (VIII); H, CH₃O, H (IX); CH₃, CH₃O, H (X);
 H, CH₃O, Br (XI); CH₃, CH₃O, Cl (XII); CH₃, CH₃O, Br (XIII).

Бромирование III—VIII проведено в диметилформамиде (ДМФА). В результате получены 5-бромимидазолы XIV.



На выходы XIV оказывает влияние заместитель в положении 2 ядра имидазола. При наличии метильной группы выходы бромпроизводных повышаются (табл. 2).

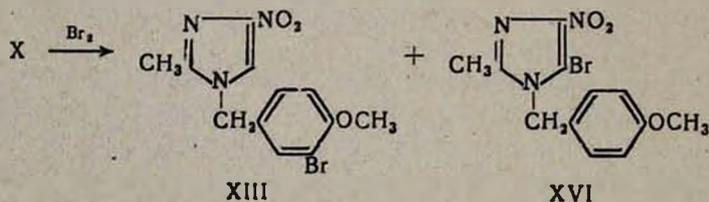
Дальнейшее бромирование XIV ($R=R_1=\text{H}$), так же как и бромирование III в избытке брома, приводит к 2,5-дибром-1-бензил-4-нитроимидазолу (XV).

В масс-спектрах XIV, XV, кроме пика молекулярного иона, присутствуют максимальные пики соответствующих тропилиевых катионов с массами 91 (XIV, $R_1=\text{H}$), 109 (XIV, $R_1=\text{F}$), 125/127 (XIV, $R_1=\text{Cl}$).

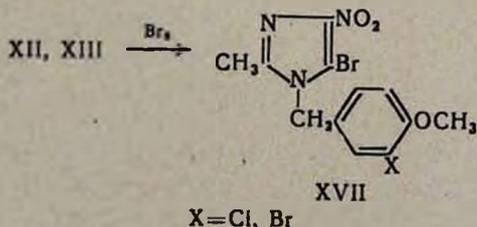
В ПМР спектрах имеются сигналы протонов бензольного кольца, метиленовой группы и сигнал протона при C_2 — кольца имидазола в случае XIV ($R=\text{H}$).

В отличие от галогенов метоксигруппа в *para*-положении бензольного кольца в IX направляет бром в последнее, приводя к 1-(4-метокси-3-бромбензил)-4-нитроимидазолу. Соединение идентично с XI по физико-химическим константам и спектральным характеристикам.

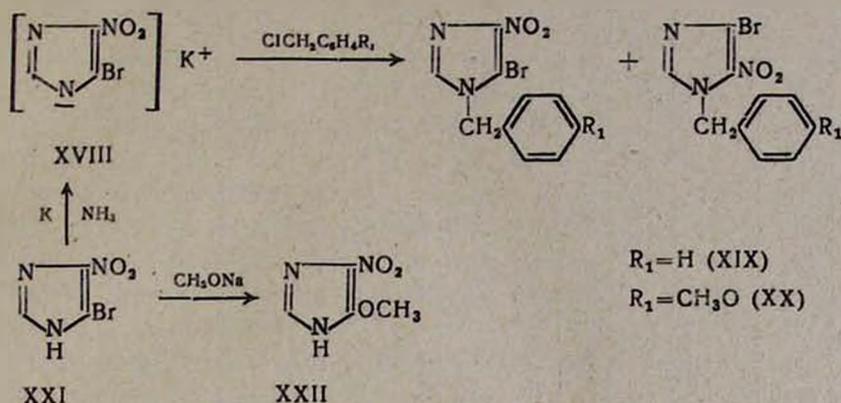
При бромировании X получается смесь XIII и XVI, что доказывается наличием в масс-спектре молекулярного иона с массой 310/312 и интенсивных пиков ионов бензильных осколков с массами 199/201 и 121.



Введение галогена в 4-метоксибензильный радикал (XII, XIII) препятствует бромированию бензольного кольца. Электрофильному замещению в этом случае подвергается гетероцикл.



Взаимодействие калиевой соли 4(5)-нитро-5(4)-бромимидазола (XVIII) с бензилхлоридами привело к смеси двух изомеров, разделить которую не удалось.



Калиевая соль XVIII в отличие от II получена нами в жидком аммиаке, действием на XXI калием. При взаимодействии XXI с эквимольным количеством метилата натрия наряду с XVIII выделен продукт замещения—4,5-нитрометоксимидазол (XXII). В избытке метилата натрия реакция идет в сторону образования XXII.

Экспериментальная часть

Масс-спектры сняты на приборе МХ-1303 с прямым вводом образца в область ионизации и температуре на 10—15° ниже температуры плавления вещества. ПМР спектры сняты на «Varian-T-60» в диметилсульфоксиде в присутствии ТМС. ТСХ проведена на силуфоле UV-254 в абс. эфире. Проявление—УФ светом.

Калиевая соль 4(5)-нитроимидазола (II) получена из 3,9 г (0,1 г-ат) калия, 60 мл абс. этанола, 40 мл ДМФА и 0,1 моля I аналогично [6].

1-Бензил-4-нитроимидазолы (III—XIII). Смесь 0,1 моля II, 0,11 моля соответствующего бензилхлорида [7,8] и 50 мл ДМФА кипятят 8—10 час. Осадок хлористого калия отфильтровывают, растворитель отгоняют в вакууме водоструйного насоса и добавляют воду. Выпавший осадок отделяют (табл. 1).

Бромирование III—XIII. К смеси 0,1 моля III—XIII в 50 мл ДМФА при 60—65° прикапывают 6,1 мл (0,12 моля) брома. Раствор перемешивают при этой температуре 2 часа и после охлаждения выливают в холодную воду. Выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают: XIV (R=H, R₁=H,F) из смеси метанол-вода, 2 : 1; XIV (R=H, R₁=Cl), XIV (R=CH₃, R₁=H,Cl,F)—из метанола, XVII—из смеси метанол-вода, 9 : 1 (табл. 2).

1-Бензил-2,5-дибром-4-нитроимидазол (XV) получен из 0,01 моля III, 1,5 мл (0,03 моля) брома и 20 мл ДМФА аналогичным образом. Перекристаллизовывают XV из ДМФА (табл. 2).

1-Бензил-4-нитроимидазолы III—XIII

Соединение	R	R ₁	R ₂	Выход, %	Т. пл., °С**	R _f	Найдено, %			Вычислено, %		
							C	H	N	C	H	N
III	H	H	H	67	78—79	0,38	58,91	4,50	20,42	59,10	4,46	20,68
IV*	CH ₃	H	H	73	105—106	0,31	61,02	5,25	19,04	60,82	5,12	19,34
V	H	F	H	60	103—104	0,38	54,56	3,79	19,27	54,30	3,64	18,99
VI*	H	Cl	H	61	121—122	0,26	50,25	3,24	17,54	50,53	3,39	17,68
VII	CH ₃	F	H	68	103—105	0,33	56,53	4,44	17,83	56,17	4,28	17,86
VIII	CH ₃	Cl	H	66	178—179	0,33	52,83	4,02	16,60	52,50	4,00	16,70
IX	H	OCH ₃	H	67	132—133	0,54	56,70	4,73	18,18	56,64	4,75	18,02
X	CH ₃	OCH ₃	H	64	112—113	0,43	58,12	5,10	16,80	58,29	5,30	16,99
XI	H	OCH ₃	Br	73	178—179	0,45	42,50	3,17	13,78	42,32	3,23	13,46
XII	CH ₃	OCH ₃	Cl	62	127—129	-0,30	51,10	4,13	14,78	51,16	4,29	14,92
XIII	CH ₃	OCH ₃	Br	60	136—138	0,24	43,89	3,50	13,20	44,19	3,71	12,88

* По т. пл. совпадает с данными [5].

** Перекристаллизовывают III, V — (метанол—вода, 1:1); IV, VII — (метанол—вода, 2:1); VI, IX — (бензол); VIII, X, XII, XIII — (этанол); XI — (ацетон—метанол, 1:3).

1-(3-Бром-4-метоксибензил)-4-нитроимидазол (XI) получен из 2,3 г (0,01 моля) IX, 0,6 мл (0,012 моля) брома и 20 мл ДМФА. Выход 2,2 г (70,5 %). Масс-спектр XI: м/е 310/312 M⁺ (33), 199/201 (100), 105 (7).

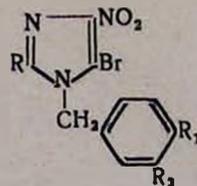
Калиевая соль 4(5)-нитро-5(4)-бромимидазола (XVIII). К смеси 30 мл жидкого аммиака и 3,8 г (0,02 моля) XXI [9] при перемешивании добавляют 0,78 г (0,02 г-ат) калия. Раствор перемешивают 2 часа и по мере испарения аммиака добавляют абс. эфир. Осадок отфильтровывают. Выход 4,0 г (87,0%).

Взаимодействие XVIII с бензилхлоридом. Смесь 3,9 г (0,017 моля) XVIII, 2,5 г (0,02 моля) бензилхлорида и 40 мл ДМФА кипятят 8—10 час. Перекристаллизовывают XIX из четыреххлористого углерода. Выход XIX 2,5 г (52,0%), т. пл. смеси изомеров 128—130°. Найдено %: Br 28,20. C₁₀H₉BrN₃O₂. Вычислено %: Br 28,33.

Взаимодействие XVIII с 4-метоксибензилхлоридом проведено аналогичным образом. Выход XX 2,6 г (49,0%), т. пл. смеси изомеров 126—128°. Найдено %: Br 25,35. C₁₁H₁₀BrN₃O₃. Вычислено %: Br 25,60.

4(5)-Нитро-5(4)-метоксиимидазол (XXII). К алкоколяту, полученному из 0,7 г (0,03 г-ат) натрия и 50 мл абс. метанола при перемешивании добавляют 2,9 г (0,015 моля) XXI. Нагревают на водяной бане 8 час. Осадок отфильтровывают, метанол отгоняют, добавляют воду и подкисляют уксусной кислотой до pH 4. Выпавший осадок отфильтровывают и кипятят в ацетоне. Выход 1,7 г (80,0%), т. пл. 211—212° (с разлож.).

5-Бромзамещенные имидазолы



R	R ₁	R ₂	Выход, %	Т. пл., °С	R _f	Br, %		Хим. сдвиги, м. д.*			М а с с - с п е к т р**
						най- дено	вычис- лено	протон при С ₂	СН ₂ - группа	протоны бен- зольного кольца	
H	H	H	24	139—140	0,49	28,36	28,33	с., 8,30	с., 5,50	5H, расщ. с., 7,40	283 (4), 281 (3), 202 (4), 119 (18), 117 (18), 105 (20), 91 (100)
H	F	H	44	143—144	0,48	26,47	26,62	с., 8,26	с., 5,43	4H, 2д., 7,63, 7,33	301 (3), 299 (4), 109 (100)
H	Cl	H	46	172—173	0,48	25,50	25,24	с., 8,17	с., 5,37	4H, 2д., 7,40, 7,20	319 (6), 317 (30), 315 (20), 127 (53), 125 (100)
CH ₃	H	H	69	159—160	0,48	26,52	26,98		с., 5,33	5H, м., 7,26	297 (22), 295 (23), 216 (4), 105 (5), 91 (100), 65 (11)
CH ₃	F	H	58	149—151	0,65	25,14	25,44		с., 5,22	4H, 1д., 7,05	315 (10), 313 (11), 109 (100)
CH ₃	Cl	H	62	151—152	0,56	23,85	24,17		с., 5,40	4H, 2д., 7,48, 7,16	333 (1), 331 (4), 329 (3), 127 (30), 125 (100), 99 (4), 89 (10)
CH ₃	OCH ₃	Cl	62	150—151	0,33	21,80	22,16		с., 5,27	3H, 2с., 7,07, 7,30	305 (1), 303 (4), 301 (7), 157 (35), 155 (100)
CH ₃	OCH ₃	Br	64	152—154	0,28	39,00	39,45		с., 5,21	3H, 2с., 7,33, 7,43	407 (13), 405 (19), 403 (14), 201 (97), 199 (100)
Br	H	H	39	177—179	0,86	43,90	44,27		с., 5,28	5H, м., 7,20	363 (9), 361 (20), 359 (11), 91 (100)

* с. — синглет, д. — дублет, м. — мультиплет. Для дублетов $J \approx 9$ гц.

** Указаны массы ионов, в скобках — интенсивность пиков в процентах от интенсивности максимального пика.

R, 0,35. Найдено %: С 33,81; Н 3,75; N 29,62. $C_4H_5N_3O_3$. Вычислено %: С 33,57; Н 3,52; N 29,36. Масс-спектр: m/e 143 M^+ (100), 113 (34), 96 (54), 83 (40), 58 (42), 55 (36), 43 (36), 42 (48).

ԻՄԻԴԱԶՈՒԻ ԱՄԱՆՑՅԱԼՆԵՐ

XI. Տեղափոխված 1-բենզիլ-4-նիտրո- և 1-բենզիլ-2-մեթիլ-4-նիտրո-
 ԻՄԻԴԱԶՈՒՆԵՐԻ ԲՐՈՄԱՑՄԱՆ ՌԵԱԿՏԻՎՅԷ ԶԵՏԱԶՈՏՈՒՄԸ

Մ. Ա. ԻՐԱԴՅԱՆ, Ն. Ս. ԻՐԱԴՅԱՆ և Շ. Ա. ԱՎԵՏՅԱՆ

Ցույց է տրված, որ բենզիլ ռադիկալում հալոգեն և մեթօքսի խմբեր պարունակող 1-բենզիլ-4-նիտրո- և 1-բենզիլ-2-մեթիլ-4-նիտրոիմիդազոլների բրոմացումը բերում է 5-բրոմստեղակալված իմիդազոլների:

IMIDAZOLE DERIVATIVES

XI. BROMINATION OF SUBSTITUTED 1-BENZYL-4-NITRO
 AND 1-BENZYL-2-METHYL-4-NITROIMIDAZOLES

M. A. IRADIAN, N. S. IRADIAN and Sh. A. AVETIAN

It has been shown that bromination of the title compounds containing halogen and methoxy groups in the benzyl radical leads to the formation of 5-bromosubstituted imidazoles.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. O. Wallach, Ber., 14, 735 (1881).
2. Р. Н. Гирева, Г. А. Алешина, Л. А. Резниченко, П. М. Кочергин, Хим.-фарм. ж., 10, 24 (1974).
3. F. L. Ruytan, G. M. Timmls, J. Chem. Soc., 123, 494 (1923).
4. А. Г. Торосян, Р. Г. Мирзоян, М. А. Ирадян, Арм. хим. ж., 31, 353 (1978).
5. Ch. Cosar, C. Crisan, R. Horclots, R. R. Jacob, J. Robert, S. Tchelitchev, R. Vaupre, Arzneimittel-Forsch., 16, 23 (1966).
6. М. А. Ирадян, А. Г. Торосян, А. А. Ароян, Арм. хим. ж., 27, 337 (1974).
7. И. Н. Назаров, А. В. Семеновский, Изв. АН СССР, ХИ, 1, 100 (1957).
8. А. А. Ароян, Изв. АН Арм. ССР, ХИ, 17, 532 (1964).
9. I. E. Balaban, F. L. Ruytan, J. Chem. Soc., 1922, 947.