

СИНТЕЗ ДИИМИДАЗОЛОВ И ИХ СОЛЕЙ

Гончарова Т.В., Потапов А.С.

Взаимодействием имидазола с дибромпроизводными в суперосновной среде ДМСО-КОН были получены бис(имидазол-1-ил)алканы. При взаимодействии бис(имидазол-1-ил)алканов с иодистым метилом в среде дихлорметана при нагревании до температуры кипения образовались соли имидазолия с выходами 85-90 %.

Ключевые слова: имидазол, соли имидазолия, суперосновная среда, алкилирование

Соединения, содержащие имидазольный цикл, характеризуются широким спектром биологической активности. Эти соединения проявляют противовирусные свойства, а также высокую противотуберкулезную активность [1].

N-гетероциклические карбены начинают заменять фосфины в ряде каталитических процессов благодаря своим уникальным электроно-донорным способностям и стабильности полученных комплексов металлов [2].

В последнее время отмечается повышенный интерес к разработке каталитических систем на основе металлокомплексов, содержащих лиганды карбенового типа (N-гетероциклические карбены), которые можно использовать в качестве альтернативы металлокомплексам с фосфиновыми лигандами для гомогенного катализа реакций кросс-сочетания [3].

Соединения (I) были получены в суперосновной среде ДМСО-КОН (схема 1). Взаимодействием имидазола с дибромпроизводными в суперосновной среде ДМСО-КОН были получены бис(имидазол-1-ил)алканы. Реакцию проводили при температуре 80 °С и она завершалась за 22 часа.

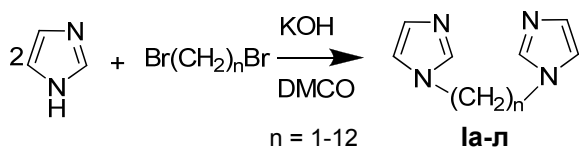


Схема 1

Соли имидазолия могут быть использованы как растворитель и катализатор. Например, как катализатор для отверждения эпоксилов [4], для регенерации облученного топлива и растворения оксидов металлов [5].

Соединения (IIa) были получены при взаимодействии бис(имидазол-1-ил)алканов с иодистым метилом в среде дихлорметана при нагревании до температуры кипения. В результате образовались соли имидазолия с выходом 86 %.

Соединения (IIб) были получены при взаимодействии бис(имидазол-1-ил)алканов с метил трифторметансульфонатом в среде

дихлорметана с перемешиванием при комнатной температуре (схема 2). В результате образовались соли имидазолия с выходом 94 %.

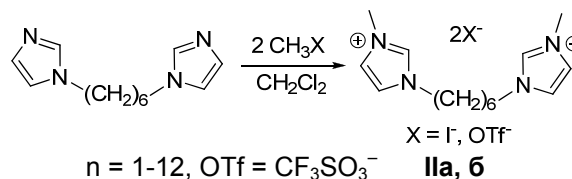


Схема 2

Как известно, соединения серебра являются хорошими антимикробными препаратами и давно применяются в медицине. Ионы серебра подавляют развитие бактерий и уже в очень низкой концентрации стерилизуют питьевую воду. Бактерицидное действие малых концентраций ионов серебра объясняется тем, что они вмешиваются в жизнедеятельность микробов, мешая работе ферментов. Соли и комплексы серебра могут быть использованы в качестве лекарств при лечении рака [6].

При взаимодействии солей имидазолия с оксидом серебра Ag_2O в ацетонитриле были получены кристаллические продукты (III). Синтез проводили при нагревании до 75 °С с перемешиванием в течение 24 часов (схема 3). Выход продукта составил 71 %.

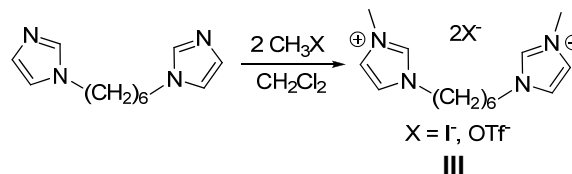


Схема 3

В данной работе получены примеры производных имидазола с длинными полиметиленовыми цепочками между гетероциклами. Были получены комплексы серебра на основе солей имидазолия с метилтрифлатом и иодистым метилом.

Полученные соединения могут быть использованы как катализаторы, модификаторы поверхности, антистатики, ингибиторы коррозии и растворители. Благодаря своей проти-

воопухоловой активности соединения могут быть использованы для лечения опухолей или рака, некоторых вирусных инфекций.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Контроль за ходом реакций и чистотой соединений осуществляли методом ТСХ на пластинах Silufon, элюэнт изопропиловый спирт, хроматограммы проявляли в парах йода. Спектры ЯМР регистрировали на приборе BrukerAV-300.

Бис(имидазол-1-ил)метан (Ia). К 1,36 г (20 ммоль) имидазола добавляли 1,68 г (30 ммоль) порошкообразного КОН и 5 мл ДМСО, перемешивали при нагревании до 80 °С в течение 30 минут, затем охлаждали и по каплям прибавляли 1,74 г (10 ммоль)дибромметана в 5 мл ДМСО, после чего перемешивание продолжали еще 30 минут и ставили в печь. Далее реакционную смесь разбавляли водой (200 мл) и обрабатывали хлороформом (5×15 мл). Экстракт промывали водой (20 мл), высушивали над сульфатом натрия. Полученный после удаления растворителя жидкий осадок перегоняли в вакууме. Выход 1,5 г (99 %), белые кристаллы, т. пл. 167-169 °С. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 5,87 (4H, ImH), 7,51 (2H, H² (ImH), J 27,9 Гц), 6,85 (2H, H⁴ (ImH), J 27,9 Гц), 6,76 (2H, H⁵ (ImH), J 27,9 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 55,4 (ImHCH), 136,7 (C²), 129,7 (C⁴), 118,1 (C⁵).

Бис(имидазол-1-ил)пропан (Iб). Получен аналогично (Ia) из 1,36 г (20 ммоль) имидазола, 1,68 г (30 ммоль) КОН и 2,02 г (10 ммоль) 1,3-дибромпропана. Выход 0,87 г (51 %), желтая жидкость. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 3,87 (4H, ImHCH₂CH, J 6 Гц), 3,85 (4H, ImHCH₂CH, J 6 Гц), 2,23 (2H, CH₂CH₂CH₂, J 7 Гц), 7,38 (2H, H²(ImH), J 7 Гц), 7,00(2H, H⁴ (ImH), J 7 Гц), 6,84(2H, H⁵ (ImH), J 7 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 43,3 (ImHCH₂CH), 31,8 (CH₂CH₂CH₂), 136,9 (C²), 129,8 (C⁴), 118,5 (C⁵).

Бис(имидазол-1-ил)бутан (Iв). Получен аналогично (Ia) из 2,72 г (40 ммоль) имидазола, 3,36 г (60 ммоль) КОН и 4,32 г (20 ммоль) 1,4-дибромбутана. Выход 2,7 г (70 %), желтые кристаллы, т. пл. 80-82 °С. Спектр ЯМР ¹H (DMSO), δ, м.д.: 3,95 (4H, ImHCH₂CH₂, J 7,2 Гц), 3,71 (4H, ImHCH₂CH₂, J 7,2 Гц), 1,33 (2H, CH₂CH₂CH₂, J 1,8 Гц), 7,61 (2H, H² (ImH)), 7,01 (2H, H⁴ (ImH)), 6,85 (2H, H⁵ (ImH)). Спектр ЯМР ¹³C (DMSO), δ, м.д.: 45,3 (ImHCH₂CH₂), 27,7 (CH₂CH₂CH₂), 137,2 (C²), 128,4 (C⁴), 119,3 (C⁵).

Бис(имидазол-1-ил)пентан (Iг). Получен аналогично (Ia) из 2,72 г (40 ммоль) ими-

дазола, 3,36г (60 ммоль) КОН и 4,6 г (20 ммоль) 1,5-дибромпентана. Выход 3,1 г (78 %), желтая жидкость. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 3,75 (4H, ImHCH₂CH₂CH), 3,66 (4H, ImHCH₂CH₂CH), 1,49 (2H, CH₂CH₂CH₂), 7,23 (2H, H²(ImH)), 7,78 (2H, H⁴(ImH)), 6,66 (2H, H⁵ (ImH)). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 77,2 (ImHCH₂CH₂CH), 29,6 (CH₂CH₂CH₂), 136,4 (C²), 128,6 (C⁴), 118,2 (C⁵).

Бис(имидазол-1-ил)гексан (Iд). Получен аналогично (Ia) из 2,72 г (40 ммоль) имидазола, 3,36 г (60 ммоль) КОН и 2,02 г (20 ммоль) 1,6-дибромгексана. Выход 3,9 г (76 %), желтая жидкость. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 3,60 (4H, ImHCH₂CH₂CH), 3,58 (4H, ImHCH₂CH₂CH), 1,43 (2H, CH₂CH₂CH₂), 7,14 (2H, H² (ImH)), 6,71 (2H, H⁴ (ImH)), 6,6 (2H, H⁵ (ImH)). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 76 (ImHCH₂CH₂CH), 29 (CH₂CH₂CH₂), 137 (C²), 128 (C⁴), 118 (C⁵).

Бис(имидазол-1-ил)гептан (Iе). Получен аналогично (Ia) из 2,72 г (40 ммоль) имидазола, 3,36 г (60 ммоль) КОН и 2,02 г (20 ммоль) 1,7-дибромгептан. Выход 4,53 г (98 %), желтая жидкость.

Бис(имидазол-1-ил)октан (Iж). Получен аналогично (Ia) из 2,72 г (40 ммоль) имидазола, 3,36 г (60 ммоль) КОН и 5,44 г (20 ммоль) 1,8-дибромоктана. Выход 4,9 г (72%), желтая жидкость. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 3,63 (4H, ImHCH₂CH₂CH₂CH), 3,61 (4H, ImHCH₂CH₂CH₂CH), 1,45 (2H, CH₂CH₂CH₂), 7,21 (2H, H²(ImH)), 6,72 (2H, H⁴ (ImH)), 6,62 (2H, H⁵ (ImH)). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 77,4 (ImHCH₂CH₂CH₂CH), 27,8 (CH₂CH₂CH₂), 136,2 (C²), 128,2 (C⁴), 118,1(C⁵).

Бис(имидазол-1-ил)нанан (Iз). Получен аналогично (Ia) из 2,72 г (40 ммоль) имидазола, 3,36 г (60 ммоль) КОН и 4,07 г (20 ммоль) 1,9-дибромнанана. Выход 3,9 г (76 %), желтая жидкость. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 3,5 (4H, ImHCH₂CH₂CH₂CH₂CH), 3,85 (4H, ImHCH₂CH₂CH₂CH₂CH), 1,23 (2H, CH₂CH₂CH₂), 7,05 (2H, H²(ImH)), 6,59 (2H, H⁴(ImH)), 6,51 (2H, H⁵(ImH)). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 77,2 (ImHCH₂CH₂CH₂CH₂CH), 28,2 (CH₂CH₂CH₂), 135,9 (C²), 127,8 (C⁴), 117,9(C⁵).

Бис(имидазол-1-ил)декан (Iи). Получен аналогично (Ia) из 2,72 г (40 ммоль) имидазола, 3,36 г (60 ммоль) КОН и 6 г (20 ммоль) 1,10-дибромдекан. Выход 4,2 г (77 %), белые кристаллы. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 3,45 (4H, ImHCH₂CH₂CH₂CH₂CH, J 6 Гц), 3,43 (4H, ImHCH₂CH₂CH₂CH₂CH), 1,34 (2H, CH₂CH₂CH₂), 7 (2H, H²(ImH)), 6,52 (2H, H⁴(ImH)), 6,46 (2H, H⁵(ImH)). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 77,5 (ImHCH₂CH₂CH₂CH₂CH),

27,9 (CH₂CH₂CH₂), 135,8 (C²), 127,7 (C⁴), 117,8(C⁵).

Бис(имидазол-1-ил)ундекан (Iк). Получен аналогично (Iа) из 2,72 г (40 ммоль) имидазола, 3,36 г (60 ммоль) КОН и 6,28 г (20 ммоль) 1,11-дибромундекан. Выход 5,74 г (99 %), желтая жидкость.

Бис(имидазол-1-ил)додекан (Iл). Получен аналогично (Iа) из 2,72 г (40 ммоль) имидазола, 3,36 г (60 ммоль) КОН и 6,556 г (20 ммоль) 1,12-дибромдодекан. Выход 6,4 г (99 %), желтая жидкость. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 3,42 (4H, ImHCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH), 3,43 (4H, ImHCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH), 2,1 (2H, CH₂CH₂CH₂), 6,97 (2H, H² (ImH)), 6,44 (2H, H⁴(ImH)), 6,44 (2H, H⁵ (ImH)). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 77,5 (ImHCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH), 27,9 (CH₂CH₂CH₂), 135,8 (C²), 127,4 (C⁴), 117,8 (C⁵).

3,3'-Диметил бис(имидазол-1-ил)гександийод (IIа). К 0,44 г (2 ммоль) соединения (Iд) прибавляли 0,43 г (3 ммоль) йодистого метила и 5 мл дихлорметана. Затем смесь кипятили до кипения в течение 2 часов. После окончания реакции смесь охлаждали, в следствии чего выпал осадок. Выход 0,41 г (86 %), белые кристаллы, т. пл. 148-150 °С. Спектр ЯМР ¹H (DMSO), δ, м.д.: 4,19 (4H, ImHCH₂CH₂CH), 4,17 (4H, ImHCH₂CH₂CH), 1,67 (2H, CH₂CH₂CH₂), 7,81 (2H, H² (ImH)), 7,8 (2H, H⁴ (ImH)), 7,72 (2H, H⁵ (ImH)). Спектр ЯМР ¹³C (DMSO), δ, м.д.: 40,3 (ImHCH₂CH₂CH), 29,5 (CH₂CH₂CH₂), 136,4 (C²), 123,5 (C⁴), 122,2 (C⁵), 38,7 (N-CH₃).

3,3'-Диметил бис(имидазол-1-ил)гександитрифторметил (IIб). К 0,35 г (1,7 ммоль) соединения (Iд) прибавляли 0,55 г (3,3 ммоль) метил трифторметансульфоната и 5 мл дихлорметана. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение часа. После окончания реакции смесь перегоняли в вакууме. Выход 0,82 г (94 %), белые кристаллы. Спектр ЯМР ¹H (DMSO), δ, м.д.: 2,54 (4H, ImHCH₂CH₂CH),

2,52 (4H, ImHCH₂CH₂CH), 1,77 (2H, CH₂CH₂CH₂), 9,07 (2H, H² (ImH)), 7,74 (2H, H⁴ (ImH)), 7,69 (2H, H⁵ (ImH)), 2,54 (N-CH₃). Спектр ЯМР ¹³C (DMSO), δ, м.д.: 48,6 (ImHCH₂CH₂CH), 29 (CH₂CH₂CH₂), 136,4 (C²), 123,6 (C⁴), 122,2 (C⁵), 118,4 (CF₃), 39,4 (N-CH₃).

3,3'-диметил бис(имидазол-1-ил)гексан серебро (III). К 0,72 г (1,5 ммоль) соединения (IIа) прибавляли 0,17 г (0,73 ммоль) оксида серебра и 10 мл ацетонитрила. Реакционную смесь перемешивали при температуре 75 °С в течение 24 часов. После окончания реакции осадок отфильтровывали и высушивали. Выход 0,3 г (71 %), белые кристаллы, т. пл. 145-148 °С. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 4,13 (4H, ImHCH₂CH₂CH), 4,11 (4H, ImHCH₂CH₂CH), 1,67 (2H, CH₂CH₂CH₂), 7,46 (2H, H⁴ (ImH)), 7,42 (2H, H⁵ (ImH)). Спектр ЯМР ¹³C (DMSO), δ, м.д.: 40,5 (ImHCH₂CH₂CH), 30 (CH₂CH₂CH₂), 180 (C²), 124(C⁴), 122 (C⁵), 38,2 (N-CH₃).

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научных проектов № 13-03-98033 р_сибирь_а и № 14-03-98006 р_сибирь_а.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Брицун В. Н., Карпов П. А., Емец А. И., Лозинский М. О., Блюм Я. Б., Журнал органической и фармацевтической химии. – 2011. – Т. 9, вып. 3(35). – С. 3-14.
2. Grazia P., Maura P., Giancarlo G., Alfredo B., Carlo S. Dalton Trans., 2009, 6985-6990.
3. Kantchev E.A.B., O'Brien C. J., Organ M.G. Angew. Chem. Int. Ed., 2007, 2768-2813.
4. Патент 2470954 РФ. / Л. Виттенбехер, Г. Деген, М. Дёринг, М. Маазе, У. Арнольд. – С08G59/00 / Заявл. 20.07.2011; опубл. 27.12.2012.
5. Патент 2189654 РФ. / М. Фиелдс, Г. В. Хатсон, К. Р. Седдон, Ч. М. Гордон. – С07DG21F/ Заявл. 01.08.1997; опубл.20.09.2002.
6. Щербиков А. Б., Ж. Рос.хим. об-ва им. Д. И. Менделеева. – 2004. – № 6. – С. 13-35.