

Ф. Г. Хайрутдинов, Г. П. Шарнин, Р. З. Гильманов,
В. Г. Никитин, О. А. Ларионова

РАЗРАБОТКА РАЦИОНАЛЬНЫХ МЕТОДОВ ПОЛУЧЕНИЯ 2,2'-БИСИМИДАЗОЛА

Ключевые слова: имидазол, бисимидазол, циклизация, глиоксаль, глиоксальсульфат, дегидрирование.

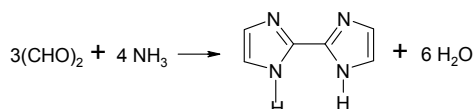
Изучен ряд способов синтеза 2,2'-бисимидазола, включающий реакции циклизации, дегидрирования, дегидробромирования. Показано, что наиболее рациональным из них является взаимодействие глиоксальсульфата с аммиаком. Разработан удобный способ очистки 2,2'-бисимидазола через его сульфат.

Keywords: imidazole, bisimidazol, cyclization, glyoxal, glioksalsulfat, dehydrogenation.

Studied several synthesis methods 2,2'-bisimidazol, including cyclization, dehydrogenation, dehydrobromination. It is shown that the most efficient of these is the interaction of glyoxalsulfat with ammonia. A convenient method for purifying 2,2'-bisimidazol through its sulfate.

Среди пятичленных азотсодержащих гетероциклических соединений производные имидазола выделяются своей высокой биологической активностью. Наиболее известными из них являются метронидазол, азотиоприн (имуран), азомидин, дибазол. Имидазольный фрагмент входит в структуру таких лекарственных средств, как пилокарпин, теофиллин, кофеин. В этой связи не прекращается интерес и к структуре 2,2'-бисимидазола [1,2]. Естественно, что наличие приемлемого метода получения 2,2'-бисимидазола определяет возможность применения его замещенных – в особенности галоид-, нитро-, amino-, карбокси-производных – в качестве лекарственных средств.

В литературе описан ряд методов получения 2,2'-бисимидазола. Наиболее известным среди них является реакция глиоксаля с аммиаком или солями аммония [3], протекающая в соответствии с уравнением:



Максимальный выход бисимидазола здесь не превышает 25%. Кроме того, образуется загрязненный продукт, очистить который можно только перегонкой.

В связи с указанными обстоятельствами нами была проведена работа, направленная на повышение выхода продукта при конденсации аммиака с глиоксальем. Многочисленные опыты по изучению факторов, влияющих на выход бисимидазола, показали, что при повышении температуры реакции от 60 до 90 °C выход сырья увеличивался с 5 до 40%. Максимальная конверсия достигается при использовании двукратного от теории количества аммиака. Время взаимодействия практически не сказывается на выходе бисимидазола. Оптимальная продолжительность реакции 1,5 ч. Максимальный выход бисимидазола – сырья в указанных условиях составлял 40%. Общий выход продукта после очистки не превышал 25-28% от теоретически возможного. По-видимому, низкий выход вещества объясняется побочными реакциями, протекающими при конденсации глиоксаля с аммиаком. Например, в качестве

побочного продукта был выделен имидазол, причем с таким же выходом, что и целевое вещество.

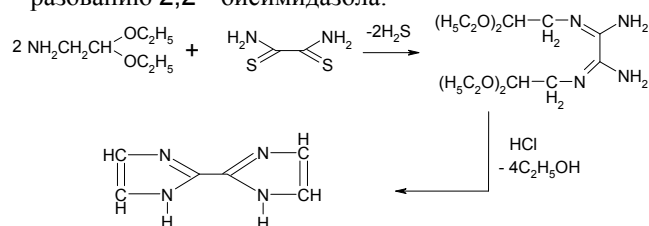
Изложенные причины побудили нас провести работу по изысканию более приемлемых методов получения 2,2'-бис-имидазола. Одним из таких путей нам представлялся синтез бисимидазола, прототипом которого служит получение имидазола и его 2-замещенных из имидазолинов. Сущность этого метода заключается в каталитическом дегидрировании имидазолинов и их 2-замещенных при помощи никелевого [4,5] или платинового [6] катализаторов. В случае 2,2'-бисимидазола исходным продуктом был бис-(Δ²-имидазолинил-2), довольно легко получающийся при конденсации этилендиамина с дитиокасамидом [7]. К сожалению, попытки дегидрирования бис-(Δ²-имидазолинилла-2) в условиях [4] не дали положительных результатов. При температурах реакции от 210 до 260 °C происходит полная деструкция исходного, а при более низких температурах выделен непрореагировавший бис-(Δ²-имидазолинил-2). Проведение реакции в растворителях (дифениламин, имидазол) так же не привело к успеху.

Известно, что для получения ароматических гетероциклов используются и химические методы реагирования, например, серой [8] или хлоранилином [9]. Однако дегидрирование бисимидазолина-2 при помощи этих средств не имеет места. В присутствии серы даже при сравнительно низких температурах (180°C) происходит деструкция исходного вещества. В случае хлоранила исключается применение растворителей, в которых растворим бисимидазолинил-2, из-за возможности взаимодействия последних с дегидрирующим средством. В гетерогенных условиях дегидрирование не идет.

Ароматизация циклических систем производится и другими методами. В частности, в литературе имеются данные о получении пиразолов дегидробромированием бромпиразолинов [10]. Для проверки применимости этого метода мы разработали способ получения исходного дибромбисимидазолинилла-2 обработкой суспензии бисимидазолинилла-2 в четырех-хлористом углероде N-бромсукцинимидом. Попытки дегидробромирования полученного продукта различными средствами (NaOH, SbCl₃, SnCl₄, FeCl₃) не привели к успеху.

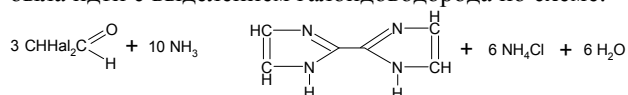
В большинстве случаев выделен исходный продукт. Причины отрицательных результатов при синтезе 2,2'-бис-имидазола из бис-(Δ^2 -имидазолинила-2) и его дибромпроизводного могут быть выявлены только после глубокого изучения свойств этих соединений.

Для получения моноядерных имидазолов широко используются методы циклизации. Наиболее часто применяются синтезы имидазолов на основе α -замещенных кетонов (α -амино-, окси-, галоид- и т.д.) [11]. Примером одного из таких синтезов является получение 2-аминоимидазола конденсацией аминоацетата с метилизотиомочевиной [12]. Мы полагали, что аналогичным путем возможно осуществить синтез 2,2'-бисимидазола. По нашему мнению реакция дитиооксамида с амноацеталем по приведенной схеме должна была бы привести к образованию 2,2'-бисимидазола:



Однако эксперимент не подтвердил этих предположений. В результате реакции с дитиооксамидом образуются смолистые продукты неустановленного строения.

Описанная реакция не исчерпывает всех возможностей получения бисимидазола методами циклизации. В частности, нам казалось вполне обоснованным использование для получения 2,2'-бисимидазола вместо глиоксаля дигалоацетальдегидов. При этом конденсация с водным аммиаком должна была идти с выделением галоидоводорода по схеме:



Действительно, обработка дибром-ацетальдегида водным аммиаком приводит к образованию 2,2'-бисимидазола. Дальнейшие исследования показали, что этот метод имеет практически те же недостатки, которые присущи конденсации глиоксаля с аммиаком. При оптимальных времени выдержки, соотношении реагентов и температуре реакции выход 2,2'-бисимидазола не превышает 20%. Проведение реакции при температуре выше 60°C приводит к полному осмолению исходного.

Таким образом, проверка целого ряда возможных методов синтеза 2,2'-бисимидазола показала, что наиболее рациональным из них является конденсация глиоксаля с аммиаком. Широкое использование метода, однако, затрудняется из-за отсутствия промышленного производства глиоксаля и весьма сложного способа очистки бисимидазола, заключающегося в возгонке продукта-сырца.

В литературе имеются данные об использовании для получения имидазола глиоксальсульфата [13]. В результате пробных опытов мы установили, что при обработке глиоксальсульфата избытком водного аммиака образуется 2,2'-бисимидазол с выходом чистого вещества 30 %. Разумеется, и этот

метод далек от идеального, однако, по сравнению с выше-описанными, он обеспечивает стабильный выход при переходе к крупным партиям, тогда как при использовании больших количеств глиоксаля выход резко падает.

При получении 2,2'-бисимидазола высокого качества большие затруднения встречаются при очистке. Вещество практически не растворимо в органических растворителях, и поэтому применяется возгонка или кипячение солянокислого раствора с активированным углем. Оба эти метода непригодны при работе с большими количествами бисимидазола. Лучшие результаты были получены нами при растворении бисимидазола в уксусной кислоте и высаживании его в виде сульфата расчетным количеством серной кислоты. Дальнейшая очистка сульфата не представляет затруднений и заключается или в перекристаллизации из водного ацетона, или в переосаждении из азотной кислоты ледяной уксусной кислотой. Метод очистки через сульфат имеет еще и то преимущество, что получаемый бисимидазолсульфат без какой-либо дополнительной обработки используется для нитрования.

Экспериментальная часть

2,2'-Бисимидазол

А) К 22,0 г 40%-ного водного раствора глиоксаля, нагретого до 90-95 °С, добавили 27,0 мл 25%-ного водного аммиака, перемешивали реакционную смесь при 90-95 °С в течение 1-1,5 часов, охладили, отфильтровали темно-коричневый осадок, промыли водой и сушили. Выход сырца 2,7-2,8 г (39-41%).

Б) 60,6 г (0,3 г-мол) дибромацетальдегида добавили при интенсивном перемешивании к 140 мл 25%-ного водного аммиака при 40 °С, затем нагрели до 60 °С и выдержали еще 3 часа. Затем реакционную смесь охладили, осадок отфильтровали, промыли водой и ацетоном. Очищали в растворе соляной кислоты с активированным углем. После разрушения дигидро-хлорида аммиаком выделили 2,2'-бисимидазол, который представляет белый неплавкий порошок, возгоняющийся выше 300°C. Выход 2,7-2,8 г (20-21%). Сульфат полученного бисимидазола не дает депрессии Тпл в смеси с образцами, синтезированными другими способами.

В) 654,0 г (0,3 г-мол) глиоксальсульфата постепенно добавили к 9000 мл 25%-ного водного аммиака. Температура реакционной смеси после добавления примерно трети глиоксальсульфата повысилась до 50 °С, и исходное растворилось. Параллельно с дозировкой глиоксальсульфата в реакционный сосуд прилили 1000 мл 25%-ного водного аммиака с такой скоростью, чтобы дозировка глиоксаль-сульфата и аммиака закончилась одновременно. Температуру реакционной смеси поддерживали в пределах 60-80 °С. По окончании дозировки смесь охладили, отфильтровали бисимидазол, промыли его водой и сушили. Выход сырца 40-50 г Тпл 282-284 °С (разл.). Найдено %: С 24,38; N 18,48; Н 2,67. $\text{C}_6\text{H}_8\text{N}_4\text{Br}_2$. Вычислено %: С 24,32; N 18,92; Н 2,70.

Очистка 2,2'-бисимидазола

1) 5,0 г продукта, полученного методом «А» или «В», помещали в фарфоровый тигель (высота 10 см), накрытый часовым стеклом, и осторожно нагревали на пламени 10-20 минут. Затем тигель охлаждали и обрабатывали содержимое разбавленной соляной кислотой. Полученный раствор фильтровали и из фильтрата высадили аммиаком бисимидазол. Выход чистого вещества 2,5-3,5 г (50-70% от сырца-продукта).

2) 10,0 г бисимидазола-сырца (метода «А» или «В») растворяли в небольшом избытке 3-5%-ной соляной кислоты и кипятили с 3-5 г активированного угля 20-30 минут. Затем активированный уголь отфильтровывали г (34-37%). После очистки в виде сульфата получили 39-41 г (29-30%) чистого вещества.

3) 30,0 г бисимидазола (метод «В») растворяли при нагревании в 600 мл ледяной уксусной кислоты, отфильтровали от нерастворимых примесей и охладили. Затем к полученному раствору прилили 23,3 г серной кислоты (d 1,84) при перемешивании, отфильтровали выпавший сульфат и дважды пере-кристаллизовывали его из смеси ацетон-вода (80:20 по объему). Получили 38-42 г (75-80% от сырца) чистого сульфата, бесцветные иглы, Тпл 244-345 °С (разл.).

Бромирование бисимидазолинила-2

2,76 г (0,02 г-мол) бисимидазолинила-2 суспензировали в 100 мл CCl_4 и добавили 7,12 г (0,04 г-мол) N-бромсукцинимид. Кипятили реакционную смесь 5 часов, охладили, отфильтровали, промыли осадок CCl_4 , водой. Выход дибромпроизводного 2,5-3,0 г (50-55%),

повторили операцию до получения бесцветного раствора, после чего осадили бисимидазол аммиаком. Выход чистого вещества 6-7 г. (60-70% от сырца).

Выводы

Проведена возможность синтеза 2,2'-бисимидазола различными методами. Показано, что наиболее рациональным из них является реакция глиоксальсульфата с аммиаком. Разработан удобный способ очистки бисимидазола через его сульфат.

Литература

1. Ф.Г. Хайрутдинов, Г.П. Шарнин, Р.З. Гильманов, З.Г. Ахтямова, *Вестник Казан. технол. ун-та*, **15**, 7, 46-47 (2012).
2. З.Г. Ахтямова, Р.З. Гиманов, И.Ф. Фаляхов, *Вестник Казан. технолог. ун-та*, **15**, 12, 23-25 (2012).
3. H. Debus, *Ann.*, **107**, 199-203 (1858).
4. L. P. Kyrides, F. B. Lienty, G. W. Steanly, H. L. Morril, *J. Org. Chem.*, **12**, 577 (1947).
5. М. Я. Крафт, П. М. Кочергин, А. М. Цыганова, В. С. Шлухунова, И. А. Кузнецова, Е. Н. Алексеева, Авт.свид.СССР, № 201418, РЖХИМ, 1968, 19Н356П.
6. H. A. Green, пат. США 3037028, 29.05.62. С. А., **57**, 1250 (1962); W.E. Erner, пат. США, 2847147; С.А., **53**, 4306 (1953).
7. G. Forssell, *Ber.*, **24**, 1846 (1891). J. Wang, J. E. Bauma. *Inorgan. Chem.*, **4**, 1613 (1965).
8. И.И. Грандберг, А.Н. Кост, *ЖОХ*, **28**, 307 (1958).
9. B.M. Barclay, N. Campbell, *J. Chem. Soc.*, 1945, 530.
10. Th. Cutius, *J. prakt. Chem.*, [2], **50**, 531 (1894).
11. W. Markwald, *Ber.*, **25**, 2354 (1892); A. Kreutzberger, *J. Org. Chem.*, **27**, 886 (1962); H. Brederick, R. Grompper, K. Klemm, H. Rempfer, *Ber.*, **92**, 844 (1959).
12. B. Storey, W. Sullivan, C. Moyer, *J. Org. Chem.*, **29**, 3118 (1964).
13. P. Ruggli, E. Henzi, *Helv. Chem. Acta*, **12**, 362(1929).

© Ф. Г. Хайрутдинов - канд. хим. наук, доц. каф. химической технологии органических соединений азота КНИТУ, sonatamora@mail.ru; Г. П. Шарнин - д-р хим. наук, проф.; Р. З. Гильманов – д-р хим. наук, проф., зав. каф. химической технологии органических соединений азота КНИТУ, xtoca @kstu.ru; В. Г. Никитин - д-р хим. наук, проф. той же кафедры; О. А. Ларионова – канд. хим. наук, доцент той же кафедры.