

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 возгонкой. В связи с указанными обстоятельствами нами была проведена работа, направленная на повышение выхода продукта при конденсации аммиака с глиоксалем. 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'-бисимидазола. 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-имидазолин-2), довольно легко получающийся при конденсации этилендиамина с дитиоксамидом [7]. К сожалению, попытки дегидрирования бис-(Δ2-имидазолинилила-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 привели 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 бисимидазолин-2, из-за возможности взаимо-действия 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 бромпиразо-линов [10]. Для проверки применимости этого метода мы разработали способ получения исходного дибромбисимидазолина-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'-бисимидазола из бис-(Δ²-имидазолинилла-2) и его дибромпроизводного могут быть выявлены только после глубокого изучения свойств этих соединений. Для получения мооядерных 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 аминокетала с метилизотиомочевинной [12]. Мы полагали, что аналогичным путем возможно осуществить синтез 2,2'-бисимидазола. По нашему мнению реакция дитиооксамида с аминокеталом 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 неустоявшегося 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 дигалоидацетальдегидов. 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 течении 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°С. 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 40-50Тпл 282-284 °С

(разл.). Найдено %: С 24,38; N18,48; Н 2,67. $C_6H_8N_4Br_2$. 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») растворили 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, отфиль-тровали выпавший сульфат и дважды перекристаллизовывали его из смеси ацетон-вода (80:20 по объему). Получили 38-42 г (75-80% от сырца) чистого сульфата, бесцветные иглы, $T_{пл}\ 244-345\ ^\circ C$ (разл.). Бромирование бисимидазолинила-2 2,76 г (0,02 г-мол) бисимидазолинилила-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'-бис-имидазола различными методами. Показано, что наиболее рациональным из них является реакция глиоксальсульфата с аммиаком. Разработан удобный способ очистки бисимидазола через его сульфат.