

УДК 547.288.4 + 547.781

АЛКИЛЗАМЕЩЕННЫЕ 1,1'-ДИГИДРОКСИ-2,2'-БИСИМИДАЗОЛЫ: РЕАКЦИИ С ИОДМЕТАНОМ И ТРИМЕТИЛФОСФИТОМ

© 2020 г. И. А. Оськина*, А. Я. Тихонов

ФГБУН «Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН»,
630090, Россия, г. Новосибирск, пр. Академика Лаврентьева 9
*e-mail: oi@nioch.nsc.ru

Поступила в редакцию 15 июля 2019 г.
После доработки 18 ноября 2019 г.
Принята к публикации 27 ноября 2019 г.

При алкилировании алкилзамещенных 1,1'-дигидрокси-2,2'-бисимидазолов иодметаном в эквимольном соотношении образуются продукты алкилирования по атому азота имидазольного кольца, с трехкратным избытком иодметана – продукты алкилирования как по атому азота имидазольного кольца, так и двум гидроксигруппам. Реакция 1,1'-дигидрокси-2,2'-бисимидазолов с $P(OMe)_3$ приводит к образованию соответствующих 2,2'-бисимидазолов.

Ключевые слова: 1,1'-дигидрокси-2,2'-бисимидазолы, 2,2'-бисимидазолы, метилирование, восстановление.

DOI: 10.31857/S0514749220020214

2,2'-Бисимидазолы представляют интерес для синтеза фоточувствительных макрогетероциклов [1], новых краун-эфиров [2], люминесцентных [3] и биологически активных соединений [4], высокоэнергетических соединений [5], при разработке методов синтеза органических проводников [6], дикватернизованных соединений [7].

1,1'-Дигидрокси-2,2'-бисимидазолы, в отличие от 2,2'-бисимидазолов, остаются мало изученными [8, 9] и могут быть интересны как для синтеза производных 1,1'-дигидрокси-2,2'-бисимидазолов, так и для синтеза 2,2'-бисимидазолов.

Цель настоящей работы – изучение реакций алкилзамещенных 1,1'-дигидрокси-2,2'-бисимидазолов с иодметаном и $P(OMe)_3$.

Алкилирование соединений **1a–c** эквимольным количеством иодметана приводит к образованию продуктов алкилирования по атому азота имидазольного кольца: 4,4',5,5'-алкилзамещенным 1-гидрокси-1'-метил-2,2'-бисимидазол 3-оксидам **2a–c** с выходом 57–86% (схема 1). Протекание реакции по атому азота имидазольного кольца, а не по атому

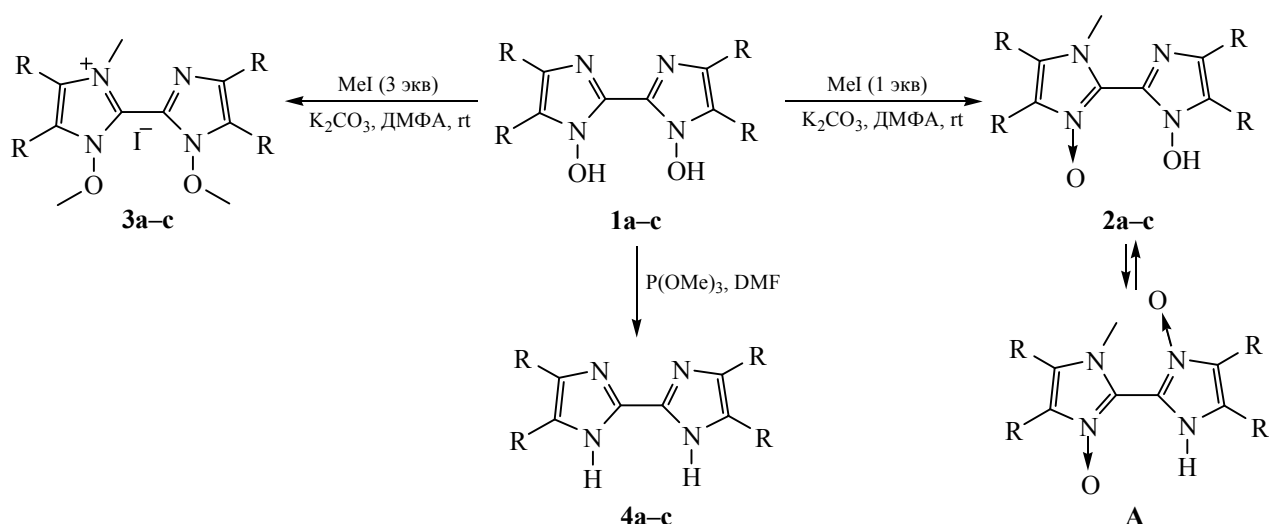
кислорода гидроксильной группы, как это можно было ожидать [10], обусловлено, вероятно, большей нуклеофильностью атома азота по сравнению с атомом кислорода гидроксигруппы. Последнее может быть связано с участием в этой реакции *N*-оксидной формы бисимидазола [9]. Нельзя исключить существование соединений **2a–c** в *N*-оксидной форме **A** или их таутомерное равновесие [8].

При взаимодействии алкилзамещенных 1,1'-дигидрокси-2,2'-бисимидазолов **1a–c** с избытком иодметана в диметилформамиде в присутствии карбоната калия при комнатной температуре образуются 4,4',5,5'-алкилзамещенные 2,2'-бисимидазолий иодиды **3a–c** с выходом 51–97% (схема 1).

В этом случае, по-видимому, сначала происходит алкилирование по атому азота имидазольного кольца, а затем алкилирование атомов кислорода гидроксильных групп.

При восстановлении гидроксимидазолов **1a–c** триметилфосфитом (ср. [11]) легко образуются соответствующие имидазолы **4a–c** с выходом 56–98% (схема 1).

Схема 1.



R = R = Me (a); R + R = (CH₂)₄ (b); R + R = (CH₂)₅ (c).

Следует отметить, что в работе [12] бисимидазолы **4a** и **4b** получены реакцией глиоксаля, аммиака и соответствующего дикетона с выходами, существенно более низкими (12 и 8%, соответственно), чем в настоящей работе.

Таким образом, при алкилировании алкилзамещенных 1,1'-дигидрокси-2,2'-бисимидазолов иодметаном первоначально алкилирование протекает по атому азота, а не атому кислорода гидроксигруппы. 1,1'-Дигидрокси-2,2'-бисимидазолы восстанавливаются с образованием соответствующих алкилзамещенных 2,2'-бисимидазолов с хорошими выходами.

Получение соединений 2a–c (общая методика). К суспензии 3 ммоль K₂CO₃ в 3 мл сухого ДМФА прибавляли 0.9 ммоль алкилзамещенного 1,1'-дигидрокси-2,2'-бисимидазола **1a–c** в 2 мл сухого ДМФА и 0.9 ммоль CH₃I. Смесь перемешивали 72 ч при комнатной температуре, разбавляли 3 мл воды, подкисляли 10%-ным HCl до нейтральной pH, экстрагировали CHCl₃ (3×3 мл), экстракт сушили MgSO₄. Остаток после упаривания растворителя хроматографировали (пластины с SiO₂, элюент CHCl₃).

2-(1-Гидрокси-4,5-диметил-1H-имидазол-2-ил)-1,4,5-триметил-1H-имидазол 3-оксид (2a). Выход 0.12 г (57%), желтые кристаллы, т.пл. 158°C (с разл.). ИК спектр, ν, см⁻¹: 1632, 1562, 1439, 1394, 1350, 1294, 1254, 1230, 1194, 1121, 1034, 1007, 831. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 2.17 с (3H, Me), 2.18 с (3H, Me); 2.20 с (6H, 2Me), 3.86 с (3H, Me). Спектр ЯМР

¹³C, δ, м.д.: 132.53, 128.49, 124.08, 123.87, 122.95, 122.75, 31.82, 13.45, 8.79, 7.42, 7.19. Масс-спектр, m/z: 236.1268 [M]⁺. C₁₁H₁₇N₄O₂. M 236.1269.

1'-Гидрокси-1-метил-4,4',5,5',6,6',7,7'-октагидро-1H,1'H-2,2'-дibenзо[d]имидазол 3-оксид (2b). Выход 0.15 г (70%), желтые кристаллы, т.пл. 195°C (с разл.). ИК спектр, ν, см⁻¹: 1630, 1563, 1441, 1382, 1345, 1319, 1220, 1126, 1099, 958, 947, 902, 841, 808. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1.79–1.83 м (6H, 3CH₂), 1.83–1.89 м (2H, CH₂), 2.50–2.58 м (2H, CH₂), 2.58–2.73 м (6H, 3CH₂), 3.85 с (3H, Me). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 135.42, 128.46, 126.26, 126.21, 125.48, 124.37, 31.95, 24.52, 23.08, 22.12, 21.81, 21.40, 19.90, 19.58, 18.66. Масс-спектр, m/z: 288.1582 [M]⁺. C₁₅H₂₀N₄O₂. M 288.1581.

1'-Гидрокси-1-метил-1,1',4,4',5,5',6,6',7,7',8,8'-додекагидро-2,2'-ди(циклогепта[d]имидазол) 3-оксид (2c). Выход 0.24 г (86%), желтые кристаллы, т.пл. 175°C (с разл.). ИК спектр, ν, см⁻¹: 1672, 1620, 1553, 1443, 1362, 1331, 1256, 1211, 1086, 1072, 995, 962. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1.68–1.79 м (12H, 6CH₂), 2.68–2.85 м (8H, 4CH₂), 3.89 с (3H, CH₃). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 139.06, 129.93, 129.34, 128.90, 127.27, 122.71, 32.11, 31.23, 30.57, 29.61, 27.55, 27.03, 26.44, 25.93, 24.31, 22.83, 22.10. Масс-спектр, m/z: 316.1897 [M]⁺. C₁₇H₂₄N₄O₂. M 316.1894.

Получение соединений 3a–c (общая методика). К суспензии 3 ммоль K₂CO₃ в 3 мл сухого ДМФА прибавляли 0.9 ммоль алкилзамещенного 1,1'-дигидрокси-2,2'-бисимидазола **1a–c** в 2 мл сухого ДМФА и 2.8 ммоль CH₃I. Смесь перемешивали 72 ч

при комнатной температуре, разбавляли 3 мл воды, подкисляли 10%-ным HCl до нейтральной pH, экстрагировали CHCl₃ (3×3 мл), экстракт сушили MgSO₄. Остаток после упаривания растворителя хроматографировали (пластины с SiO₂, элюент CHCl₃).

1-Метокси-2-(1-метокси-4,5-диметил-1H-имидазол-2-ил)-3,4,5-триметил-1H-имидазол-3-ий иодид (3a). Выход 0.38 г (97%), желтые кристаллы, т.пл. 165°C (с разл.). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1641, 1591, 1564, 1508, 1446, 1404, 1342, 1105, 955, 874. Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 2.17 с (3H, CH₃), 2.26 с (3H, Me), 2.40 с (3H, Me), 2.44 с (3H, Me), 3.83 с (3H, MeN), 4.12 с (3H, MeO), 4.16 с (3H, MeO). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 134.53, 128.43, 127.86, 125.40, 124.79, 119.35, 70.46, 69.22, 34.82, 13.15, 10.42, 8.09, 7.63. Найдено, %: C 39.32; H 5.30; N 14.28; I 32.30. C₁₃H₂₁N₄O₂I. Вычислено, %: C 39.81; H 5.40; N 14.28; I 32.35.

1,1'-Диметокси-3-метил-4,4',5,5',6,6',7,7'-октагидро-1H,1'H-2,2'-дибензо[d]имидазол-3-ий иодид (3b). Выход 0.80 г (60%), желтые кристаллы, т.пл. 156°C (с разл.). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1638, 1585, 1562, 1495, 1439, 1392, 1345, 1327, 1222, 1083, 958, 941. Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1.82–1.92 м (4H, 2CH₂), 1.94–2.11 м (4H, 2CH₂), 2.56–2.62 м (2H, CH₂), 2.67–2.74 м (2H, CH₂), 2.74–2.84 м (4H, 2CH₂), 3.84 с (3H, MeN), 4.23 с (3H, MeO), 4.24 с (3H, MeO). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 137.24, 130.57, 128.21, 127.59, 127.15, 120.19, 70.68, 68.90, 34.36, 24.22, 22.63, 21.78, 20.97, 20.81, 20.58, 19.96, 19.38. Масс-спектр, m/z : 302.1735 [M – CH₃I]⁺. C₁₆H₂₂N₄O₂. M 302.1737.

1,1'-Диметокси-3-метил-1,1',4,4',5,5',6,6',7,7',8,8'-додекагидро-2,2'-ди(циклопента[d]имидазол)-1-ий иодид (3c). Выход 0.22 г (51%), желтые кристаллы, т.пл. (разл. без плавл.). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1632, 1554, 1502, 1446, 1398, 1356, 1325, 1055, 991, 953, 924. Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1.66–1.81 м (4H, 2CH₂), 1.81–1.99 м (8H, 4CH₂), 2.65–2.80 м (4H, 2CH₂), 2.82–3.05 м (4H, 2CH₂), 3.83 с (3H, MeN), 4.17 с (6H, MeO). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 140.88, 133.18, 130.54, 130.11, 127.53, 118.59, 71.19, 69.42, 34.80, 30.74, 30.68, 28.67, 26.91, 26.65, 25.64, 25.51, 25.31, 23.13, 22.82. Найдено, %: C 48.08; H 6.22; N 11.77; I 27.31. C₁₉H₂₉N₄O₂I. Вычислено, %: C 48.31; H 6.19; N 11.86; I 26.87.

Получение соединений 4a–с (общая методика). К раствору 1 ммоль алкилзамещенного 1,1'-дигидрокси-2,2'-бисимидазола **1a–с** в 2 мл сухого

DMFA прибавляли 3 ммоль триметилфосфита, смесь реагентов нагревали при 110°C в течение 14 ч. После охлаждения реакцию смесь разбавляли 5 мл H₂O, экстрагировали CHCl₃ (3×3 мл), экстракт сушили MgSO₄. Остаток после упаривания растворителя хроматографировали (пластины с SiO₂, элюент CHCl₃).

4,4',5,5'-Тетраметил-1H,1'H-2,2'-бисимидазол (4a). Выход 0.12 г (63%), белые кристаллы, т.пл. (разл. без плавл.), (т.пл. > 337°C [12]). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 2.10 с (6H, 2Me), 2.19 с (6H, 2Me). Масс-спектр, m/z : 189.1134 [M – H]⁺. C₁₀H₁₃N₄. M 189.1135.

4,4',5,5',6,6',7,7'-Октагидро-1H,1'H-2,2'-дибензо[d]имидазол (4b). Выход 0.23 г (98%), белые кристаллы, т.пл. 219°C (с разл.), (т.пл. > 342°C [12]). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1645, 1572, 1443, 1356, 1313, 1277, 1244, 1213, 1111, 966, 860. Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1.61–1.97 м (8H, 4CH₂), 2.36–2.56 м (4H, 2CH₂), 2.56–2.77 м (4H, 2CH₂). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 129.88, 126.43, 125.84, 22.48, 22.44, 21.83, 19.15. Масс-спектр, m/z : 241.1450 [M – H]⁺. C₁₄H₁₇N₄. M 241.1448.

1,1',4,4',5,5',6,6',7,7',8,8'-Додекагидро-2,2'-ди(циклопента[d]имидазол) (4c). выход 0.15 г (56%), белые кристаллы, т.пл. (разл. без плавл.). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1635, 1560, 1439, 1362, 1329, 1254, 1175, 1067, 960, 868. Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1.57–1.68 м (4H, 2CH₂), 1.68–1.76 м (4H, 2CH₂), 1.76–1.86 м (4H, 2CH₂), 2.50–2.64 м (4H, 2CH₂), 2.71–2.88 м (4H, 2CH₂). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 133.32, 129.18, 124.75, 30.78, 28.03, 27.18, 26.78, 22.55. Масс-спектр, m/z : 270.1834 [M]⁺. C₁₆H₂₂N₄. M 270.1839.

ИК спектры зарегистрированы в таблетках KBr на приборе Bruker Vector-22. Спектры ЯМР ¹H и ¹³C зарегистрированы в растворе в CDCl₃ на приборе Bruker AV-400 (400 и 100 МГц), внутренний стандарт – остаточные сигналы CDCl₃ (7.24 м.д. для ¹H и 76.90 м.д. для ¹³C). Температуры плавления измерены на приборе Mettler Toledo FD-900. Элементный анализ выполнен на автоматическом CHNS-анализаторе Euro EA3000. Масс спектры высокого разрешения (EI, 70 eV) зарегистрированы на приборе DFS Thermo Electron. Контроль за ходом реакций и индивидуальностью полученных соединений осуществлялся с помощью ТСХ на пластинах Sorbfil ПТСХ-АФ-А-УФ, элюент CHCl₃. Алкилзамещенные 1,1'-дигидрокси-2,2'-бисимидазолы **1a–с** были получены по методике [9].

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы выражают благодарность Химическому сервисному центру коллективного пользования СО РАН за проведение спектральных и аналитических измерений.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Nonell S., Borrell J.I., Borrós S., Colominas C., Rey O., Rubio N., Sánchez-García, D., Teixidó J. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 1635–1640. doi 10.1002/ejoc.200200684
2. Llinás M.C., Farran J., Capparelli M.V., Anguera G., Sánchez-García D., Teixidó J., Borros S. *Tetrahedron Lett.* **2014**, 55, 4667–4670. doi 10.1016/j.tetlet.2014.06.072
3. Maślewski P., Kazimierczuk K., Hnatejko Z., Dołęga A. *Inorg. Chim. Acta.* **2017**, 459, 22–28. doi 10.1016/j.ica.2017.01.014
4. Casas J.S., Castineiras A., Parajo Y., Sánchez A., Sánchez-González A., Sordo J. *Polyhedron.* **2005**, 24, 1196–1202. doi 10.1016/j.poly.2005.04.008
5. (a) Yin P.H.C., Shreeve J.M. *Chem. Eur. J.* **2016**, 22, 2108–2113. doi 10.1002/chem.201504407 (b) Lewczuk R., Szala M., Rečko J., Klapötke T.M., Cudziło S. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2017**, 53, 697–701. doi 10.1007/s10593-017-2111-z
6. Murata T., Nakasuji K., Morita Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 4123–4129. doi 10.1002/ejoc.201200426
7. Xiao J.-C., Shreeve J.M. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 3072–3078. doi 10.1021/jo0501083
8. Никитина П.А., Перевалов В.П. *ХТС.* **2017**, 53, 123–149. [Nikitina P.A., Perevalov V.P. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2017**, 53, 123–149.] doi 10.1007/s10593-017-2030-z
9. Tikhonov A.Ya., Selivanov B.A., Gatilov Yu.V. *Tetrahedron Lett.* **2015**, 56, 159–161. doi 10.1016/j.tetlet.2014.11.056
10. Никитина Г.В., Певзнер М.С. *ХТС.* **1993**, 29, 147–175. [Nikitina G.V., Pevzner M.S. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1993**, 29, 127–151.] doi 10.1007/BF00531655
11. Николаенкова Е.Б., Оськина И.А., Тихонов А.Я. *ЖОрХ.* **2017**, 53, 1851–1853. [Nikolaenkova E.B., Os'kina I.A., Tikhonov A.Ya. *Russ. J. Org. Chem.* **2017**, 53, 1887–1889]. doi 10.1134/S1070428017120193
12. Kuhn R., Blau W. *Liebigs Ann.* **1957**, 605, 32–35. doi 10.1002/jlac.19576050106

Alkyl-Substituted 1,1'-Dihydroxy-2,2'-bisimidazoles: Reactions with Iodomethane and Trimethyl Phosphite

I. A. Os'kina* and A. Ya. Tikhonov

Vorozhtsov Novosibirsk Institute of Organic Chemistry Of the Siberian Branch of Russian Academy of Science, 630090, Russia, Novosibirsk, Ak. Lavrentieva 9

*e-mail: oi@nioch.nsc.ru

Received July 15, 2019; revised, November 18, 2019; accepted November 27, 2019

The alkylation of alkyl substituted 1,1'-dihydroxy-2,2'-biimidazoles by using iodomethane in an equimolar ratio gives alkylation products on the nitrogen atom of the imidazole ring, with a three-fold excess of iodomethane – the alkylation products on both the nitrogen atom of the imidazole ring and two hydroxy groups. The reaction of 1,1'-dihydroxy-2,2'-bisimidazoles with P(OMe)₃ leads to the formation of the corresponding 2,2'-bisimidazoles.

Keywords: 1,1'-dihydroxy-2,2'-biimidazoles, 2,2'-biimidazoles, methylation, reduction