

Л. А. Резниченко, Р. Н. Гирева, П. М. Кочергин,
Е. В. Александрова

ИССЛЕДОВАНИЯ В РЯДУ ИМИДАЗОЛА

96*. О РЕАКЦИИ 1-МЕТИЛ-4-НИТРО-5-ХЛОРИМИДАЗОЛА
С ФЕНОЛАМИ, НАФТОЛАМИ И 8-ГИДРОКСИХИНОЛИНОМ

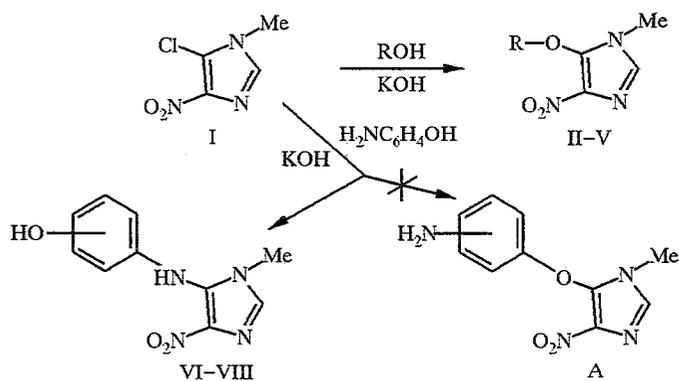
Реакцией 1-метил-4-нитро-5-хлоримидазола с 4-нитрофенолом, α - и β -нафтолами и 8-гидроксихинолином получены 1-метил-4-нитро-5-арил(гетерил)оксиимидазолы. В аналогичных условиях с аминифенолами образуются 1-метил-4-нитро-5-гидроксифениламиноимидазолы.

Реакция 4-нитро-5-галогенимидазолов с фенолом и его замещенными мало изучена [2, 3], а с нафтолами и гидроксихинолинами не исследовалась вообще.

В связи с поиском биологически активных веществ нами более подробно изучена реакция 1-метил-4-нитро-5-хлоримидазола (I) с замещенными фенола, а также с α - и β -нафтолами и 8-гидроксихинолином.

В отличие от методик, описанных в работах [2, 3], приводящих к синтезируемому соединению с низкими выходами (30...60%), мы проводили реакцию нитрохлоримидазола I с гидроксипроизводными бензола, нафтиллина и хинолина в водном растворе в присутствии эквимолярного количества едкого кали, для связывания выделяющегося хлористого водорода. Оптимальная температура проведения процесса 70...85 °С. При более высокой температуре наблюдается заметное осмоление реакционной массы.

При взаимодействии имидазола I с 4-нитрофенолом, α - и β -нафтолами и 8-гидроксихинолином были получены соответствующие 1-метил-4-нитро-5-арил(гетерил)оксиимидазолы (II—V).



II R = 4-O₂NC₆H₄; III R = 1-нафтил; IV R = 2-нафтил; V R = 8-хинолил;
VI 2-OH; VII 3-OH; VIII 4-OH

* Сообщение 95 см. [1].

Аминофенолы имеют два реакционных центра, и в водном растворе КОН их реакция с соединением I теоретически могла протекать с образованием 1-метил-4-нитро-5-аминофенилоксиимидазолов (структура А) и/или 1-метил-4-нитро-5-гидроксифениламиноимидазолов VI—VIII.

В выбранных условиях нитрохлоримидазол I реагирует с *o*-, *m*- и *p*-аминофенолами с образованием только производных 4-нитро-5-аминоимидазола VI—VIII. Это же было отмечено в работе [3] на примере *o*-аминофенола. Такое поведение аминофенолов в реакции с нитрохлоримидазолом I объясняется, по-видимому, большей нуклеофильностью аминогруппы по сравнению с гидроксильной группой.

Аналогично взаимодействуют аминофенолы и с другими гетероароматическими [4] и ароматическими [5] соединениями, содержащими подвижный атом хлора.

Индивидуальность полученных соединений II—VIII подтверждена методом ТСХ, а их строение — химическими и физико-химическими методами. В ИК спектрах соединений II—V имеются полосы поглощения в области 1020...1050 см⁻¹, характерные для простой эфирной связи [6, 7].

Т а б л и ц а 1

Характеристики и данные элементного анализа соединений II—VIII

Соединение	Брутто-формула	Найдено, %			Вычислено, %			T _{пл.} , °C (с разл.)	Выход, %
		C	H	N	C	H	N		
II	C ₁₀ H ₈ N ₄ O ₅	45,65	3,17	21,24	45,45	3,09	21,21	195...197	75
III	C ₁₄ H ₁₁ N ₃ O ₃	62,48	4,11	15,67	62,45	4,08	15,61	162,5...163	73
IV	C ₁₄ H ₁₁ N ₃ O ₃	63,34	4,06	16,16	62,45	4,08	15,61	164,5...165	70
V	C ₁₃ H ₁₀ N ₄ O ₃	58,01	3,69	20,85	57,77	3,70	20,73	160...162	72
VI	C ₁₀ H ₁₀ N ₄ O ₄	51,58	4,65	24,20	51,28	4,30	23,90	230...231*	80
VII	C ₁₀ H ₁₀ N ₄ O ₄	51,33	4,40	24,12	51,28	4,30	23,90	198...200	90
VIII	C ₁₀ H ₁₀ N ₄ O ₄	51,92	4,31	23,67	51,28	4,30	23,90	195...196	90

* По данным [3], T_{пл.} 222...224 °C.

Т а б л и ц а 2

Спектральные характеристики соединений II—VIII

Соединение	ИК спектр, ν, см ⁻¹	Спектр ПМР* в ДМСО-D ₆ , δ, м. д. (синглет)
II	1020 (R-O-R); 1350, 1360, 1510, 1550 (NO ₂)	3,70 (3H, N-CH ₃), 7,38 (2H, J = 8 Гц, 2,6 Ph), 7,84 (1H, 2-Н имидазол), 8,30 (2H, д, J = 10 Гц, 3,5-Н Ph)
III	1040 (R-O-R); 1360, 1540 (NO ₂)	3,55 (3H, N-CH ₃), 7,0...8,0 (8H, м, аром)
IV	1040 (R-O-R); 1360, 1510 (NO ₂)	3,60 (3H, N-CH ₃), 6,7...8,0 (8H, м, аром)
V	1050 (R-O-R); 1370, 1500 (NO ₂)	
VI	1620, 3300 (N-H); 1220 (Ph-OH)	3,22 (3H, N-CH ₃), 6,7...7,0 (4H, м, Ph), 7,50 (1H, 2-Н имидазол), 8,32 (1H, уш. с, N-H)
VII	1369, 1580 (NO ₂); 1615, 3250 (NH); 1200 (Ph-OH)	3,48 (3H, N-CH ₃), 6,40 (3H, м, 4,5,6-Н Ph), 7,05 (1H, м, 2-Н Ph), 7,65 (1H, 2-Н имидазол), 8,90 (1H, уш. с, N-H)
VIII	1350, 1550 (NO ₂); 1620, 3340 (NH); 1220 (Ph-OH)	3,25 (3H, N-CH ₃), 6,75 (2H, J = 10 Гц, 3,5-Н Ph), 7,0 (2H, д, J = 10 Гц, 2,6-Н Ph), 7,44 (1H, 2-Н имидазол), 8,79 (1H, уш. с, N-H)

* Спектр ПМР соединения II снят в ДМФА-D₇.

За счет наличия в структуре фенольного гидроксила соединения VI—VIII растворимы в водных растворах щелочей и дают характерную цветную реакцию на фенольный гидроксил с хлорным железом.

В ИК спектрах 4-нитро-5-ариламиноимидазолов VI—VIII отсутствуют полосы поглощения в области $1020\text{--}1050\text{ см}^{-1}$, а имеются полосы валентных колебаний группы NH в области $1615\text{--}1620$ и $3250\text{--}3340$ и фенольного гидроксила в области $1200\text{--}1220\text{ см}^{-1}$.

Спектры ПМР (табл. 2) соединений II—IV и VI—VIII также подтверждают их структуру. В них содержатся синглеты протонов группы N—CH₃ в области 3,22...3,70, протона в положении 2 имидазольного кольца (7,44...7,84) и сигналы ароматических протонов в диапазоне 6,40...8,30 м. д. В спектрах ПМР соединений VI—VIII, в отличие от спектров соединений II—IV, присутствуют сигналы протонов группы NH в области 8,32...8,90 м. д.

В масс-спектре соединения VIII обнаружен пик молекулярного иона с m/z 234 (100%), соответствующий его молекулярной массе.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Контроль за ходом реакций и индивидуальностью полученных веществ осуществляли методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254 в системах *n*-пропанол—уксусная кислота (3 : 1); *n*-пропанол—водный раствор аммиака (3 : 1); бензол—диоксан (1 : 1); бензол—диоксан (1 : 10). ИК спектры соединений сняты на приборе UR-2 (таблетки KBr). Спектры ПМР получены на спектрометре Tesla BS-497 (100 МГц); внутренний стандарт ГМДС. Масс-спектр соединения VIII получен на спектрометре MAT-112 (Varian) при прямом вводе образца в источник ионов. Температура ионизационной камеры 180 °С; энергия ионизирующих электронов 70 эВ.

1-Метил-4-нитро-5-хлоримидазол (I) получен по методу [8].

1-Метил-4-нитро-5-арил(гетерил)оксимидазола (II—V). Смесь 0,01 моль 4-нитрофенола, α -, β -нафтаола или 8-гидроксихинолина и 0,01 моль KOH в 50 мл воды нагревают при 40...50 °С до полного растворения исходных веществ (10...15 мин). Затем к раствору добавляют частями 0,01 моль соединения I. Реакционную смесь перемешивают 3...4 ч при 70...80 °С, охлаждают, осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат и получают бесцветные кристаллические вещества, растворимые в большинстве органических растворителей, не растворимые в воде и водных растворах едких щелочей. Для анализа соединения очищены кристаллизацией из ацетона (II), этанола (IV), безводного этанола (III, V).

1-Метил-4-нитро-5-гидроксифениламиноимидазола (VI—VIII). К раствору 0,05 моль аминофенола и 0,05 моль KOH в 150 мл воды добавляют 0,05 моль соединения I. Смесь нагревают 2 ч при 80...85 °С, охлаждают, осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат. Получают соединения VI—VIII в виде ярко-желтых кристаллических веществ. Соединения VI—VIII растворяются в водных растворах едких щелочей с образованием темно-красных растворов, из которых при подкислении выделяются в неизменном виде. Дают положительную реакцию на фенольный гидроксил с хлорным железом. Для анализа вещества очищены кристаллизацией из водной уксусной кислоты (VI), этанола (VII), воды (VIII).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Кочергин П. М., Лифанов В. А. // ХГС. — 1994. — № 4. — С. 490.
2. Mroczeiewicz A. // Acta Polon. Pharm. — 1984. — Vol. 41. — P. 397; С. А. — 1985. — Vol. 102. — 166701.
3. Berg S. S., Petrov V. // J. Chem. Soc. — 1952. — P. 784
4. Drugs of the Future. — 1981. — Vol. 6. — P. 538.
5. Nietzki R. // Chem. Ber. — 1896. — Bd 28. — S. 2973.
6. Беллами Л. // Инфракрасные спектры сложных молекул. — М.: ИЛ, 1963. — С. 135.

Новокузнецкий научно-исследовательский
химико-фармацевтический институт,
Новокузнецк 654034, Россия
Центр по химии лекарственных средств —
Всероссийский научно-исследовательский
химико-фармацевтический институт,
Москва 119815

Поступило в редакцию 28.06.97