

В. С. Мокрушин, И. С. Селезнева, Т. А. Поспелова,
В. К. Усова

КИСЛОТНО-ОСНОВНЫЕ СВОЙСТВА ПРОИЗВОДНЫХ 5-ДИАЗОИМИДАЗОЛА

С помощью УФ и ИК спектроскопии изучено превращение 5-диазоимидазолов, содержащих в положении 4 цикла карбоксамидную, этоксикарбонильную или нитрогруппу, в соли диазония. С использованием модельных соединений и химических превращений показано, что в указанном превращении участвуют нитрозамины.

Изучение кислотно-основных превращений некоторых диазосоединений ряда азолов в соответствующие соли диазония позволило найти значения pK_a этих веществ [1]. Для 5-диазоимидазол-4-карбоксамида (Ia) показано, что при pH 1, 2,5 и 7 он существует в форме соли диазония, диазосоединения и диазогидроксида соответственно [2].

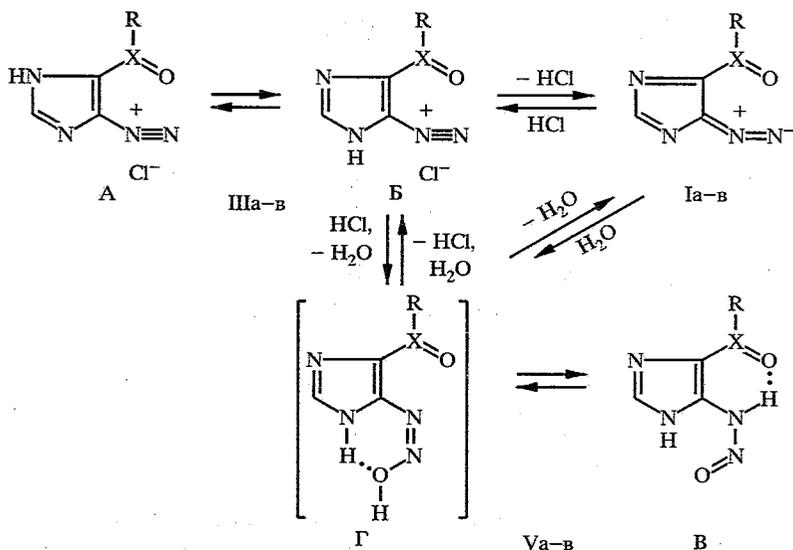
Данное сообщение посвящено изучению специфики кислотно-основного равновесия производных 5-диазоимидазола при кислотности H_0 -3,38...-0,02 и в интервале pH 0...10.

Нами были изучены ИК и УФ спектры амида Ia, этилового эфира 5-диазоимидазол-4-карбоновой кислоты (Iб), 5-диазо-4-нитроимидазола (Iв) в различных условиях. В качестве модельного соединения из имидазола Iб был синтезирован тетрафторборат 4-карбэтоксиимидазол-5-дiazония (II) и сняты его спектры. Полученные данные приведены в таблице.

Как видно из таблицы (см. с. 1248), в сильнокислых средах (H_0 -1,9...0) диазоимидазолы Ia,б переходят в соответствующие соли диазония IIIа,б. Об этом свидетельствует сдвиг частоты валентных колебаний диазогруппы в ИК спектрах в сторону больших значений на 40...60 cm^{-1} (они приближаются к частоте колебаний диазониевой группы в модельном соединении II). В УФ спектрах, снятых в тех же условиях, наблюдается гипсохромный сдвиг длинноволнового максимума поглощения на 30 нм. При pH 1 в ИК спектре эфира Iб имеются полосы колебаний как диазо-, так и диазониевой группировки.

Таким образом, приведенные данные указывают на то, что соединение Iб в 1...5 н. HCl существует в виде соли диазония IIIб, при pH 1 наблюдается равновесие между солью IIIб и диазосоединением Iб, при значениях pH 5...9,2 в растворе присутствует только соединение Iб.

Нахождение интервалов pH, в которых существуют в растворе 5-диазоимидазолы и соответствующие им соли диазония, позволяет определить pK_a солей диазония как NH-кислот. Для этого были изучены УФ спектры соединений Ia,б в 5...0,01 н. HCl, а также 5-диазо-4-нитроимидазола Iв в 50, 20, 10, 5, 2,5% серной кислоте (H_0 -3,38; -1,01; -0,31; -0,02; 0 соответственно) и воде. Неожиданно при этом было обнаружено, что спектральные кривые растворов соединений Ia,б не проходят через изобестическую точку (рис. 1, 2). Аналогичная картина наблюдалась и для растворов диазонитроимидазола Iв (рис. 3). Это можно было бы объяснить медленным установлением равновесия между двумя таутомерными формами (А и Б) соли диазония III, а также участием в равновесии и диазосоединения I. Однако в ИК спектрах растворов диазоимидазола Iб в 5; 1 и 0,1 н. HCl наблюдается только одна полоса валентных колебаний диазониевой группы, а не две. Следовательно, в этих условиях кроме соли диазония и диазосоединения в равновесии присутствует как минимум еще одно



I, III, V a X = C, R = NH₂; б X = C, R = OEt; в XR = N → O

соединение. Можно предположить, что это продукт разложения диазосоединения, образующийся во время съемки спектра. Действительно, в случае амида Ia при pH 7...10 спектральная картина быстро изменялась и наблюдалась его циклизация в 2-азагипоксантин (IV), обнаруженный в растворе с помощью ТСХ. Это превращение завершалось при pH 9,2 и 10 за 10 мин. Однако УФ спектры эфира Ib и нитропроизводного Ib в 1, 0,1, 0,01 н. HCl в результате выдержки в течение 0,5...1 ч при комнатной температуре не изменяются. Спектры растворов тех же соединений в 10% серной кислоте при комнатной температуре не изменялись 3 ч, а в воде — в течение 72 ч. Не наблюдалось также изменения спектра эфира Ib при pH 9,2 в течение 24 ч. С помощью ТСХ в указанных растворах после выдержки не было обнаружено примесей.

Таким образом, рассмотренные данные указывают на то, что в равновесии участвует соединение, в ИК спектре которого в области 2100...2300 см⁻¹ нет полос поглощения. Этим соединением может быть либо нитрозоамин V (форма B), либо, что менее вероятно, его таутомер (форма Г).

Для подтверждения наличия в равновесной смеси нитрозоамин Va был осуществлен синтез модельного соединения — 5-N-нитрозоацетиламиноимидазол-4-карбоксамид (VI), образующегося наряду с продуктом цикли-

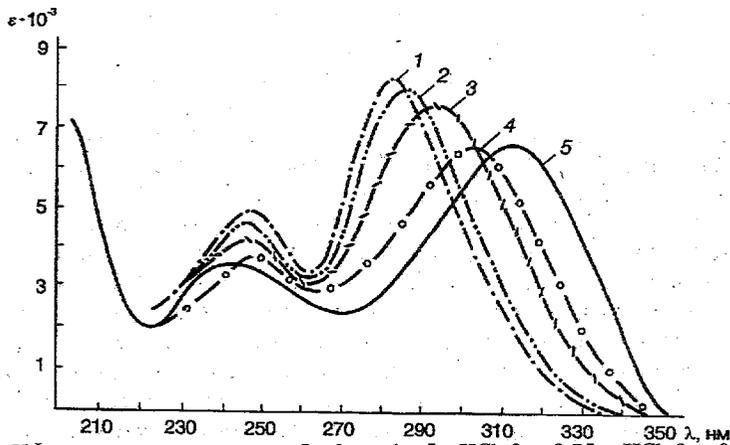


Рис. 1. УФ спектры диазоимидазола Ia: 1 — в 1...5н. HCl; 2 — 0,75 н. HCl; 3 — 0,5 н. HCl; 4 — 0,1 н. HCl; 5 — H₂O

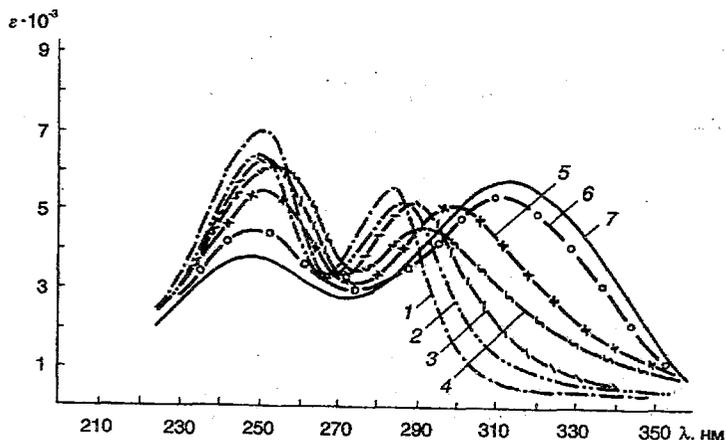
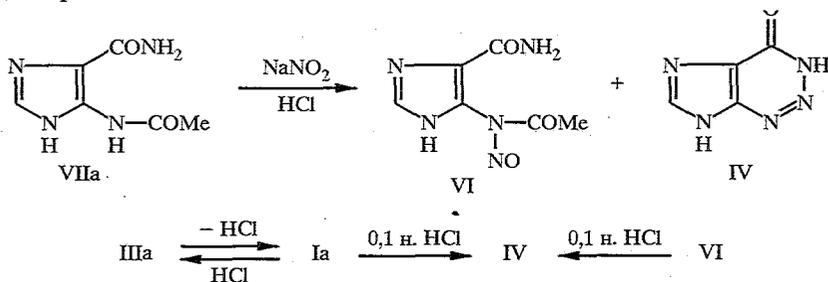


Рис. 2. УФ спектры диазоимидазола Ib: 1 — в 1...5% н. HCl; 2 — 0,75 н. HCl; 3 — 0,5 н. HCl; 4 — 0,1 н. HCl; 5 — 0,05 н. HCl; 6 — 0,01 н. HCl; 7 — H₂O, pH 9,2; 0,1 н. NaOH

зации IV при обработке 5-ацетидамидазол-4-карбоксамидом (VIIa) нитритом натрия в соляной кислоте. В ИК спектре амида VI имеется полоса колебаний нитрозаминогруппы 1555 см^{-1} , а в УФ спектре — три максимума поглощения — 250, 300 и малоинтенсивный 380 нм. Соединение VI было получено также и при нитровании ацетида VIIa изоамилнитритом в диоксане, причем в этом случае при 40°C основным продуктом реакции был имидазотриазинон IV.



Последний образуется и при выдержке соединений Ia и VI в 0,1 н. HCl. Это не противоречит тому, что нитрозамин Va может участвовать в

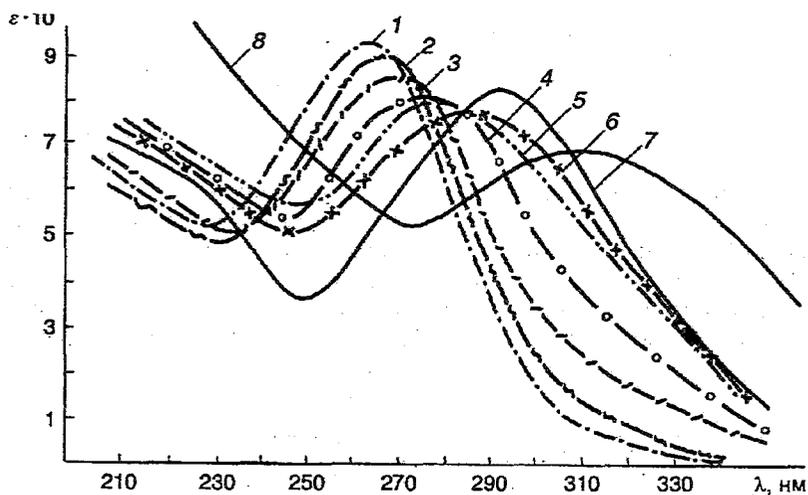
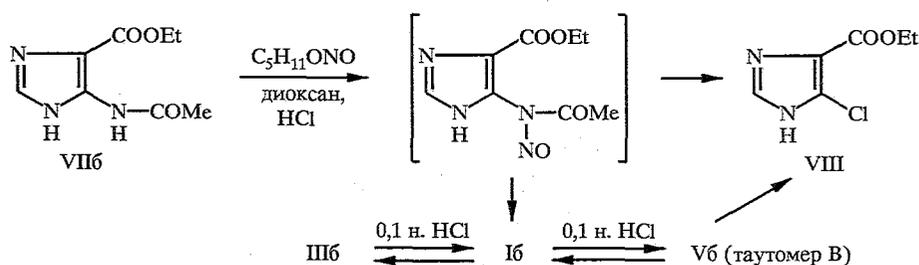


Рис. 3. УФ спектры нитродиазоимидазола Ib: 1 — 50% H₂SO₄; 2 — 20% H₂SO₄; 3 — 10% H₂SO₄; 4 — 5% H₂SO₄; 5 — 2,5% H₂SO₄; 6 — 1,5% H₂SO₄; 7 — H₂O; 8 — спектр 4-нитро-5-нитрозометиламиномидазола X в H₂O

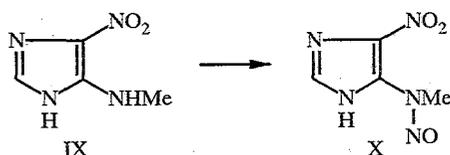


равновесии, но и не является решающим аргументом в его пользу. Достаточно убедительное доказательство наличия предполагаемого равновесия соединений Ib и Vb было получено при попытке нитрозирования этилового эфира 5-ацетидамидазол-4-карбоновой кислоты (VIIb) изоамилнитритом в сухом диоксане, насыщенном HCl. В указанных условиях вместо ожидаемого нитрозаминосоединения был выделен этиловый эфир 5-хлоримидазол-4-карбоновой кислоты (VIII), идентичный образцу, синтезированному по методике работы [3]. Тот же продукт был получен при выдержке в течение 18 сут раствора диазосоединения Ib в 0,1 н. или 1 н. HCl при комнатной температуре. Авторы публикации [3] сообщили, что соединение Ib не вступает в реакцию Зандмейера даже в присутствии однохлористой меди. В то же время хорошо известно, что нитрозаминны в соляной кислоте легко превращаются в соответствующие хлорпроизводные [4, 5].

УФ и ИК спектры соединений Ia—в, II

Соединение	УФ спектр, λ_{max} , нм (lg ϵ)	ИК спектр, ν (N_2 или N_2^+), см^{-1}	Условия
Ia	245 (3,6); 312 (3,76)	2200 2180	H ₂ O KBr CHCl ₃
Ib	250 (3,9); 285 (3,71) 240 (3,5); 312 (3,8) 244 (3,55); 312 (3,83)	2242 2180	5 н. HCl H ₂ O H ₂ O, pH 9,2 KBr
Iв	250 (3,85); 280 (3,75) 253 (3,77); 290 (3,52) 297 (3,95)	2165 2240 2240, 2180	CHCl ₃ 5...1 н. HCl 0,1 н. HCl
II	265 (3,98) 251 (3,93); 280 (3,68)	2220 2265	H ₂ O KBr 50% H ₂ SO ₄ Ацетонитрил KBr

Таким образом, третьим партнером в равновесии между солью диазония IIIb и диазосоединением Ib является нитрозаминосоединение Vb. В определенной мере наличие нитрозамина нами подтверждено также нитрозированием 4-нитро-5-метиламиноимидазола (IX). В УФ спектре синтезированного 4-нитро-5-N-нитрозометиламиноимидазола (X) имеется единственная полоса поглощения 315 нм (рис. 3), что вполне может



объяснить отсутствие изобестической точки в спектрах соединения Ib в растворах серной кислоты различной концентрации и в воде.

Полученные данные позволяют определить граничные значения pH, в которых существуют различные формы диазоимидазолов, и сделать вывод о маловероятном переходе диазосоединения Ia при pH 7 в диазогидроксид Va (таутомер Г), как это сообщалось в работе [2].

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записаны на приборе Векман IR-4260 в таблетках KBr или (в случае растворов) в кюветах из AgBr. УФ спектры сняты на приборах Векман 26 и Spесord M 40 (при pH 9,2...10 использовали буфер $\text{NaHCO}_3\text{—Na}_2\text{CO}_3$). Спектры ПМР получены на приборе Bruker WP-80 (80 МГц) в растворе DMSO-D_6 , внутренний стандарт ТМС. Для контроля за чистотой соединений использовалась ТСХ на пластинках Silufol UV-254, элюенты: а) *n*-бутанол—уксусная кислота—вода, 4 : 1 : 1; б) хлороформ—этанол, 3 : 1.

Соединения Ia—в получали по методикам работ [6—8] соответственно; амид VIIa и эфир VIIb синтезировали как описано ранее [9], 4-нитро-5-аминоимидазол получали согласно работе [10], 2-азагипоксантин — по методике работы [6]. Для спектральных исследований использовались аналитически и хроматографически чистые образцы.

Результаты элементного анализа синтезированных соединений на С, Н, N, Cl соответствуют расчетным.

Тетрафторборат 4-карбэтоксиимидазол-5-диазония (II). К раствору 1,0 г (7 ммоль) соединения Ib в 50 мл абс. эфира добавляют 5 мл эфирата трехфтористого бора и 1 мл 40% борфтористоводородной кислоты. Реакционную массу перемешивают при комнатной температуре 2 ч. Образовавшийся маслообразный слой отделяют и растирают с абс. эфиром, кристаллы продукта II отфильтровывают. Выход 0,4 г (27%). $T_{\text{пл}}$ 216...218 °С (разл. со взрывом). R_f 0,8 (а). Найдено, %: С 28,0; Н 3,0; N 22,2. $\text{C}_6\text{H}_7\text{BF}_4\text{N}_4\text{O}_2$. Вычислено, %: С 28,4; Н 2,8; N 22,1.

Данные УФ и ИК спектров приведены в таблице.

2-Азагипоксантин (IV). А. Растворяют 0,1 г (0,83 ммоль) диазоимидазола Ia в 10 мл 0,1 н. NaOH или 10 мл буферного раствора $\text{Na}_2\text{CO}_3\text{—NaHCO}_3$ с pH 9,2, реакционную массу через 10 мин подкисляют конц. HCl до pH 3, охлаждают до 0...3 °С, выпавший осадок продукта IV отфильтровывают, кристаллизуют из воды. Выход 0,09 г (90%). $T_{\text{пл}}$ 210 °С (разл.). R_f 0,64 (а). УФ спектр (вода), λ_{max} (lg ϵ): 213 (3,91), 245 (3,73), 280 нм (3,65). Продукт идентичен ($T_{\text{пл}}$, УФ спектр, R_f) образцу соединения IV, синтезированному по методике работы [6].

Б. Суспензию 0,1 г (0,83 ммоль) диазоимидазола Ia в 25 мл 0,1 н. HCl перемешивают при комнатной температуре 24 ч. Реакционную массу упаривают в вакууме, остаток кристаллизуют из воды. Выход 0,085 г (85%). Продукт идентичен образцу, полученному по методике А.

В. Суспензию 0,2 г (1 ммоль) соединения VI в 20 мл 1 н. HCl перемешивают при комнатной температуре 24 ч. Реакционную массу упаривают в вакууме, остаток кристаллизуют из воды. Выход 0,075 г (54%). Продукт идентичен образцу, полученному по методике А.

5-N-Нитрозоацетиламиномидазол-4-карбоксамид (VI). А. К суспензии 1,3 г (7,7 ммоль) соединения VIIa в 6 мл 50% раствора нитрита натрия при температуре 0...5 °С добавляют по каплям 10 мл 10% соляной кислоты. Реакционную массу перемешивают 2 ч при той же температуре. Осадок исходного соединения и азапурина IV отфильтровывают. Фильтрат экстрагируют хлороформом, экстракт сушат над безводным сульфатом натрия и упаривают. Остаток растирают с эфиром, кристаллы продукта VI отфильтровывают. Выход 48 г (28%). $T_{\text{пл}}$ 182 °С. R_f 0,56 (а), 0,76 (б). ИК спектр: 1685 (СО), 1670 (амид), 1555 cm^{-1} (NO). УФ спектр (этанол), λ_{max} (lg ϵ): 250 (3,87), 300 (3,65), 380 нм (3,01). Найдено, %: С 36,4; Н 3,7; N 35,8. $\text{C}_6\text{H}_7\text{N}_5\text{O}_5$. Вычислено, %: С 36,6; Н 3,6; N 35,5.

Б. К раствору соединения VIIa в 40 мл ледяной уксусной кислоты и 40 мл абс. диоксана при температуре 40...45 °С добавляют изоамилнитрит до образования избытка азотистой кислоты. Реакционную смесь выдерживают 1,5...2 ч при той же температуре, растворители упаривают в вакууме. Остаток растворяют в 3 мл этанола и хроматографируют в системе (а) на пластинке (20×40 см) с тонким слоем силикагеля (50...100 μ), зоны проявляют в УФ свете. Из силикагеля зоны с R_f 0,5±0,1 экстрагируют хлороформом соединение VI. Растворитель упаривают в вакууме. Выход 0,05 г (20%). Продукт идентичен образцу, полученному по методике А ($T_{\text{пл}}$, ИК и УФ спектры).

Из силикагеля зоны с $R_f 0,7 \pm 0,1$ этанолом экстрагируют 0,09 г (62%) 2-азагипоксантина IV, идентичного заведомому образцу ($T_{пл}$, ИК и УФ спектры).

Этиловый эфир 5-хлоримидазол-4-карбоновой кислоты (VIII). К раствору 0,31 г (1,58 ммоль) соединения VIII в 45 мл абс. диоксана, насыщенного сухим хлористым водородом, по каплям добавляют 0,25 мл (2 ммоль) изоамилнитрита. Реакционную массу выдерживают 1,5 ч при комнатной температуре, растворитель упаривают в вакууме при 50...60 °С, к остатку добавляют водный раствор соды до pH 6. Выпавший осадок этилового эфира 5-хлоримидазол-4-карбоновой кислоты VIII отфильтровывают, промывают водой и спиртом, кристаллизуют из воды. Выход 0,16 г (58%). $T_{пл}$ 178 °С. $R_f 0,34$ (а), 0,67 (б). ИК спектр: 1720 (CO), 670 cm^{-1} (C—Cl). УФ спектр (этанол), λ_{max} (lg ϵ): 238 нм (4,05). Спектр ПМР: 7,84 (1H, с, CH); 4,28 (2H, к, CH₂); 1,29 (3H, т, CH₃). Найдено, %: С 41,5; Н 4,0; N 16,2; Cl 20,2. C₆H₇ClN₂O₂. Вычислено, %: С 41,3; Н 4,0; N 16,1, Cl 20,3.

Продукт идентичен ($T_{пл}$, ИК и УФ спектр) образцу, синтезированному из этилового эфира 1-бензил-5-хлоримидазол-4-карбоновой кислоты по методике работы [3]. В фильтрате после отделения соединения VII с помощью ТСХ (система а) обнаружены два вещества, окрашивающиеся о-фенилендиамином, одно из которых ($R_f 0,85$) совпадает на хроматограмме с диазосоединением Ib, а второе ($R_f 0,75$), возможно, является нитрозоаминсоединением. Однако выделить эти вещества с помощью ТСХ не удалось.

Б. Раствор 0,1 г (0,7 ммоль) диазосоединения Ib в 50 мл 0,1 или 1 н. соляной кислоты выдерживают при температуре 20...22 °С 18 сут до исчезновения по ТСХ исходного соединения Ib и упаривают в вакууме. Остаток растворяют в этаноле, фильтруют. Фильтрат упаривают в вакууме досуха, остаток кристаллизуют из воды. Выход 0,06 г (49,5%). Продукт идентичен образцу соединения, синтезированному по методике А ($T_{пл}$, ИК и УФ спектры).

4-Нитро-5-N-нитрозометиламиноимидазол (X). К суспензии 0,6 г (4,2 ммоль) 5-метиламино-4-нитроимидазола в 2,5 мл 5 н. H₂SO₄, охлажденной до -5 °С, добавляют 2,9 г (4,2 ммоль) нитрита натрия в 5 мл воды. Реакционную массу выдерживают 1 ч при той же температуре, осадок продукта X отфильтровывают, промывают водой, сушат в вакууме. Выход 0,59 г (82%). $T_{пл}$ 155...157 °С (разл.). $R_f 0,8$ (а), 0,66 (б). ИК спектр: 1370, 1525 (NO₂), 1500 cm^{-1} (NO). УФ спектр (в воде), λ_{max} (lg ϵ): 315 нм (3,67). Найдено, %: С 27,8; Н 3,1; N 40,8. C₄H₅N₅O₃. Вычислено, %: С 28,1; Н 2,9; N 40,0.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Vilarassa J., Melendes E., Elguero J. // *Tetrah. Lett.* — 1974. — N 17. — P. 1609.
2. Horton J. K., Stevens M. F. G. // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I.* — 1981. — N 5. — P. 1433.
3. Brown T., Shaw G., Durant J. // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I.* — 1980. — N 10. — P. 2310.
4. Gehlen H., Dost J. // *Ann.* — 1968. — Bd 665. — S. 144.
5. Моржерин Ю. Ю., Тарасов Е. В., Бакулев В. А. // *ХГС.* — 1994. — № 4. — С. 554.
6. Shealy J. F., Struck R. F., Holum L. B., Montgomery J. A. // *J. Org. Chem.* — 1961. — Vol. 26. — P. 2396.
7. Shealy J. F., Krauth C. A., Pitillo R., Hunt D. E. // *J. Pharm. Sci.* — 1967. — Vol. 56, N 1. — P. 147.
8. Мокрушин В. С., Селезнева И. С., Поспелова Т. А., Усова В. К., Малинская С. М., Аношина Г. М., Зубова Т. Э., Пушкарева З. В. // *Хим.-фарм. журн.* — 1982. — № 3. — С. 303.
9. Мокрушин В. С., Поспелова Т. А., Бакулев В. А., Головина Е. Ф., Николаева С. Л., Пушкарева З. В. // *ХГС.* — 1984. — № 2. — С. 247.
10. Мокрушин В. С., Беляев Н. А., Колобов М. Ю., Федотов А. Н. // *ХГС.* — 1983. — № 6. — С. 808.