

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

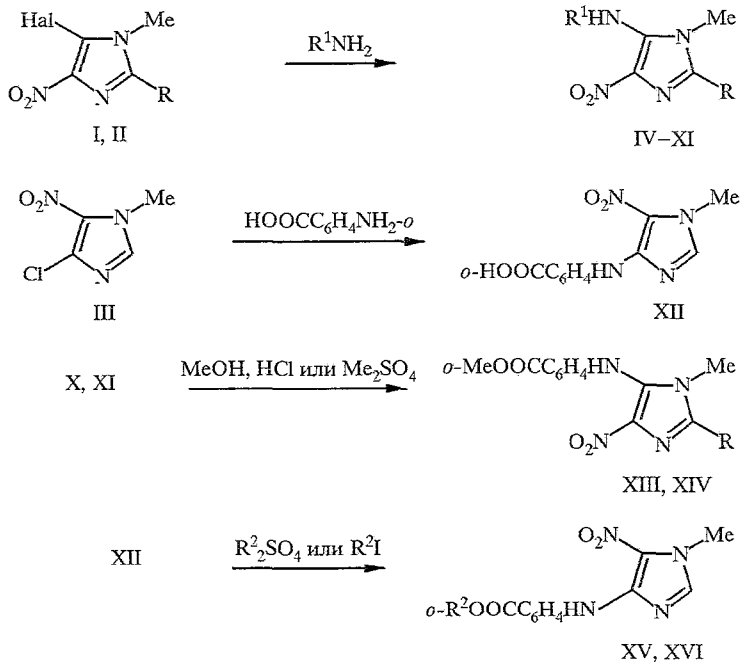
ИССЛЕДОВАНИЯ В РЯДУ ИМИДАЗОЛА

98*. РЕАКЦИЯ НИТРОГАЛОГЕНИМИДАЗОЛОВ С АМИНОКИСЛОТАМИ

Изучена реакция 1-метил(1,2-диметил)-4-нитро-5-хлор(бром)имидазолов и 1-метил-4-хлор-5-нитроимидазола с аминокислотами, позволившая синтезировать ряд N-(4-нитроимидазолил-5)- и N-(5-нитроимидазолил-4)замещенных аминокислот. Получены эфиры некоторых из этих кислот.

Известны три группы биологически активных аминокислот, содержащих в своей структуре имидазольное ядро, — незаменимая аминокислота гистидин [2], предшественник биосинтеза пуриновых нуклеотидов 4(5)-амино-5(4)-имидазолкарбоксамид и его антагонисты [3—7] и 1-карбоксиалкилимидазолы [8—11], у которых атом азота является общим как для аминокислоты, так и имидазола.

N-Замещенные аминокислоты, у которых один атом водорода аминогруппы замещен на остаток имидазола, в литературе не описаны. С целью получения такого типа соединений нами изучена реакция 1-метил-4-нитро-5-хлор- (I), 1,2-диметил-4-нитро-5-бром- (II) и 1-метил-4-хлор-5-нитроимидазолов (III) с рядом алифатических и ароматических аминокислот (глицин, валин, β-аланин, γ-аминомасляная, *n*-аминофенилуксусная, *m*- и *o*-аминобензойные кислоты).



I Hal = Cl; II Hal = Br; I, IV, VI—X, XIII R = H; II, V, XI, XIV R = Me; IV, V R¹ = CH₂COOH;
VI R¹ = CH₂CH₂COOH; VII R¹ = CH₂CH₂CH₂COOH; VIII R¹ = *p*-C₆H₄CH₂COOH;
IX R¹ = *m*-C₆H₄COOH; X, XI R¹ = *o*-C₆H₄COOH; XV R² = Me; XVI R² = Et

* Сообщение 97 см. [1].

Реакция нитрогалогенимидазолов I и II с аминокислотами легко протекает при нагревании компонентов в воде или в *n*-бутаноле в присутствии едкого кали и приводит к образованию соответствующих *N*-имидазолилзамещенных аминокислот IV—IX (выход 65...80%).

Значительно труднее протекает реакция 4-нитро-5-галогенимидазолов I, II с антралиновой кислотой. Она проходит лишь в условиях реакции Ульмана, т. е. при длительном кипячении в амиловом спирте в присутствии бикарбоната натрия и катализатора — монохлористой меди. Более реакционноспособный 1-метил-4-хлор-5-нитроимидазол (III) реагирует с антралиновой кислотой без катализатора. Выходы *N*-имидазолилзамещенных антралиновой кислоты X—XII 61...72%.

Определенный интерес представляли эфиры некоторых *N*-имидазолил-аминокислот (в частности, антралиновых) XIII—XVI.

Кислота X легко этерифицируется в метаноле в присутствии хлористого водорода с образованием метилового эфира XIII (выход 90%). Близкая по структуре кислота XI в тех же условиях образует метиловый эфир XIV с выходом 20%. С высоким выходом (86%) эфир XIV получен взаимодействием кислоты XI с диметилсульфатом в ДМФА в присутствии поташа.

N-(1-Метил-5-нитроимидазолил-4)антралиновую кислоту (XII) в виде ее калиевой соли подвергали этерификации диметилсульфатом и галоидными алкилами (CH₃I, C₂H₅I) в ДМФА. При этом были получены метиловый (XV) и этиловый (XVI) эфиры с выходами 61...65%. Образцы эфира XV, полученные разными методами, оказались идентичными.

Приведенные данные свидетельствуют о том, что алкилирование *N*-нитроимидазолилантралиновых кислот XI, XII как диметилсульфатом, так и галоидными алкилами протекает по карбоксильной группе с образованием сложных эфиров, не затрагивая вторичную аминогруппу.

Строение синтезированных соединений IV—XVI подтверждено данными элементного анализа, ИК, ПМР и масс-спектров.

В масс-спектрах соединений IV, IX, X, XII и XVI зарегистрированы пики молекулярных ионов, соответствующие молекулярной массе указанных веществ.

В ИК спектрах соединений IV—XVI имеются полосы поглощения группы NO₂ в области 1350...1410 и 1500...1570, группы NH в области 1590...1640 и 3120...3350 и группы CO в области 1670...1740 см⁻¹.

Спектры ПМР, снятые для ряда соединений, также подтверждают их структуру как *N*-имидазолилзамещенных аминокислот.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры соединений сняты на приборе UR-20 в таблетках KBr. Масс-спектры получены на спектрометре Varian MAT-112 при прямом вводе образца в источник ионов. Температура ионизационной камеры 180 °С; энергия ионизирующих электронов 70 эВ. Спектры ПМР записаны на спектрометре Tesla BS-497 с рабочей частотой 100 МГц, внутренний стандарт ГМДС. Контроль за ходом реакций и индивидуальностью полученных соединений осуществляли методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254.

1-Метил-4-нитро-5-хлоримидазол (I) [12], 1,2-диметил-4-нитро-5-бромимидазол (II) [13] и 1-метил-4-хлор-5-нитроимидазол (III) [14] получены по известным методам.

N-(1-Метил-4-нитроимидазолил-5)глицин (IV). К раствору 1,12 г (0,02 моль) КОН в 70 мл воды добавляют 1,5 г (0,02 моль) глицина и 1,61 г (0,01 моль) соединения I. Смесь нагревают 1,5 ч при 70...90 °С, охлаждают, подкисляют разбавленной HCl до pH 6, выделившийся осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат. Получают 1,5 г соединения IV.

Аналогично получены соединения V, VII, VIII, IX (табл. 1).

Т а б л и ц а 1

Данные элементного анализа соединений IV—XVI

Соединение	Брутто-формула	Найлено, % Вычислено, %			T _{пл.} , °C	Выход, %
		C	H	N		
IV	C ₆ H ₈ N ₄ O ₄	<u>35,97</u>	<u>4,13</u>	<u>27,83</u>	217...218	75
		36,00	4,03	27,99		
V	C ₇ H ₁₀ N ₄ O ₄	<u>39,45</u>	<u>4,79</u>	<u>25,91</u>	193,5...194,5	70
		39,26	4,71	26,16		
VI	C ₇ H ₁₀ N ₄ O ₄	<u>39,29</u>	<u>4,82</u>	<u>25,77</u>	203,5...204,5	78
		39,26	4,71	26,16		
VII	C ₈ H ₁₂ N ₄ O ₄ · H ₂ O	<u>39,74</u>	<u>5,85</u>	<u>22,41</u>	158...161	65
		39,02	5,69	22,76		
VIII	C ₁₂ H ₁₂ N ₄ O ₄	<u>52,60</u>	<u>4,43</u>	<u>20,33</u>	190...192	80
		52,17	4,38	20,28		
IX	C ₁₁ H ₁₀ N ₄ O ₄	<u>50,72</u>	<u>4,19</u>	<u>20,97</u>	214...215	61
		50,36	3,84	21,37		
X	C ₁₁ H ₁₀ N ₄ O ₄	<u>50,56</u>	<u>4,00</u>	<u>21,32</u>	206...207	72
		50,36	3,84	21,37		
XI	C ₁₂ H ₁₂ N ₄ O ₄	<u>51,95</u>	<u>4,51</u>	<u>19,85</u>	228...230	63
		52,17	4,38	20,28		
XII	C ₁₁ H ₁₀ N ₄ O ₄	<u>50,73</u>	<u>4,12</u>	<u>21,34</u>	221,5...223	61
		50,36	3,84	21,37		
XIII	C ₁₂ H ₁₂ N ₄ O ₄	<u>51,90</u>	<u>4,21</u>	<u>20,15</u>	213...214	90
		52,17	4,38	20,28		
XIV	C ₁₃ H ₁₅ N ₄ O ₄	<u>53,86</u>	4,88	<u>19,24</u>	210...211	86
		53,60	5,15	19,24		
XV	C ₁₂ H ₁₂ N ₄ O ₄	<u>51,85</u>	<u>4,30</u>	<u>20,47</u>	192...193	61...65
		52,17	4,38	20,28		
XVI	C ₁₃ H ₁₄ N ₄ O ₄	<u>53,57</u>	<u>5,19</u>	<u>18,77</u>	138...140	62
		53,79	4,82	19,31		

Т а б л и ц а 2

ИК спектры и пики молекулярных ионов (M⁺) соединений IV—XVI

Соединение	M ⁺	ИК спектр, ν, см ⁻¹			
		NO ₂	NH	CO	
IV	201	1350, 1550	1640, 3300	1740	
V		1350, 1550	1640, 3300	1740	
VI		1410, 1550	1610, 3280	1680	
VII		1360, 1550	1620, 3340	1710	
VIII		1350, 1540	1620, 3350	1730	
IX		262	1370, 1500	1600, 3120	1700
X			1370, 1550	1590, 3260	1670
XI		262	1350, 1570	1620, 3120	1680
XIII			1600, 3300	1700	
XIV		1370, 1560	1600, 3310	1690	
XV		1350, 1540	1610, 3140	1700	
XVI		290	1355, 1540	1600, 3140	1700

Спектры ПМР соединений IV, VI, VII, IX—XVI

Соединение	Химический сдвиг, δ , м. д.*			
	N—CH ₃ (3H, c)	C ₂ —H (1H, c)	протоны бензольного кольца	протоны других групп
IV	3,85	7,52		4,48 (2H, д, $J = 6$ Гц, NCH ₂); 7,74 (1H, т, $J = 6$ Гц, NH)
VI	3,79	7,38		
VII	3,80	7,32		1,88 (2H, м, β -CH ₂); 2,39 (2H, т, $J = 8$ Гц, CH ₂ NH); 3,61 (2H, м, CH ₂ COOH)
IX	3,46	7,71	6,95 (1H, м, 2-H); 7,40 (3H, м, 4,5,6-H)	9,06 (1H, уш. с, NH)
X	3,65	8,31	6,40 (1H, д, $J = 8$ Гц, 3-H); 6,85 (1H, т, $J = 8$ Гц, 4-H); 7,20 (1H, т, $J = 8$ Гц, 5-H); 7,80 (1H, д, $J = 8$ Гц, 6-H)	
XI	3,45		6,60 (1H, м, 4-H); 6,90 (1H, м, 5-H); 7,38 (1H, м, 3-H); 8,00 (1H, м, 6-H)	2,38 (3H, с, C ₂ CH ₃)
XII	3,95		7,02 (1H, т, $J = 6$ Гц, 4-H); 7,54 (1H, т, $J = 8$ Гц, 5-H); 7,96 (2H, м, C ₂ -H + 3-H); 8,90 (1H, д, $J = 7$ Гц, 6-H)	5,50 (1H, уш. с, OH); 12,30 (1H, уш. с, NH)
XIII	3,65	8,32	6,40 (1H, д, $J = 5$ Гц, 3-H); 6,85 (1H, т, $J = 6$ Гц, 4-H); 7,15 (1H, т, $J = 6$ Гц, 5-H); 7,76 (1H, д, $J = 5$ Гц, 6-H)	3,42 (3H, с, OCH ₃)
XIV	3,74			2,41 (3H, с, CCH ₃); 3,32 (3H, с, OCH ₃)
XV	4,10	8,46	7,12 (1H, т, $J = 8$ Гц, 4-H); 7,65 (1H, т, $J = 8$ Гц, 5-H); 8,00 (1H, д, $J = 6$ Гц, 3-H); 8,95 (1H, д, $J = 8$ Гц, 6-H)	3,99 (3H, с, OCH ₃); 11,90 (1H, с, NH)
XVI	4,11	8,45	7,12 (1H, т, $J = 6$ Гц, 4-H); 7,64 (1H, т, $J = 6$ Гц, 5-H); 8,00 (1H, д, $J = 8$ Гц, 6-H); 8,98 (1H, д, $J = 8$ Гц, 3-H)	1,40 (3H, т, $J = 8$ Гц, CH ₃ CH ₂); 4,40 (2H, кв, $J = 6$ Гц, CH ₂ CH ₃); 11,91 (1H, уш. с, NH)

* Спектры сняты в растворах: IV, XV, XVI — ГМП-D18; VI, VII, IX, XI, XII — в ДМФА-D7; X, XIII — в CF₃COOD; XIV — в D₂SO₄.

N-(1-Метил-4-нитроимидазол-5)- β -аланин (VI). К раствору 1,12 г (0,02 моль) КОН в 100 мл *n*-бутанола добавляют 1,78 г (0,02 моль) β -аланина и 1,61 г (0,01 моль) соединения I. Смесь кипятят 2 ч, охлаждают, осадок смеси хлорида калия и калиевой соли кислоты VI отфильтровывают, растворяют в воде и обрабатывают как при получении соединения IV. Выход соединения VI 1,7 г.

N-(1-Метил-4-нитроимидазол-5)антралиловая кислота (X). Смесь 6,85 г (0,05 моль) антралиловой кислоты, 8,4 г (0,1 моль) NaHCO₃ и 50 мл *n*-амилового спирта нагревают 30...40 мин при 140...145 °С с насадкой Дина—Старка до окончания отгонки воды. К полученной суспензии натриевой соли антралиловой кислоты добавляют 8,05 г (0,05 моль) соединения I и 1,0 г монохлористой меди. Смесь кипятят 5...6 ч, охлаждают, осадок отфильтровывают, растворяют в воде, фильтруют, фильтрат подкисляют разбавленной HCl до pH 6, осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат. Получают 9,2 г соединения X.

Аналогично синтезированы кислоты XI, XII с тем отличием, что соединение XII получено без применения монохлористой меди.

Метилловый эфир N-(1-метил-4-нитроимидазол-5)антралиловой кислоты (XIII). В суспензию 0,5 г (3,7 ммоль) кислоты X в 40 мл метанола пропускают умеренный ток HCl в течение 1,5 ч. Затем раствор нагревают 2 ч при 50...60 °С, охлаждают, нейтрализуют водным раствором соды до pH 7, растворитель отгоняют в вакууме, твердый остаток промывают водой, сушат. Получают 0,47 г соединения XIII.

Метилловый эфир N-(1,2-диметил-4-нитроимидазол-5)антралиловой кислоты (XIV). Смесь 2,76 г (0,01 моль) кислоты XI, 3,5 мл (0,04 моль) диметилсульфата и 1,4 г (0,01 моль) безводного поташа в 10 мл ДМФА нагревают 5 ч при 70...80 °С. Реакционную смесь охлаждают, выливают в 100 мл воды, осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат. Получают 2,5 г соединения XIV.

Метилловый эфир N-(1-метил-5-нитроимидазол-4)антралиловой кислоты (XV). А. Смесь 5,2 г (0,02 моль) кислоты XII, 4,7 мл (0,05 моль) диметилсульфата и 3,5 г (0,025 моль) безводного поташа в 150 мл ацетона кипятят 5 ч. Горячий раствор фильтруют, фильтрат охлаждают, выделившийся осадок фильтруют, промывают ацетоном, сушат. Получают 2,2 г соединения XV. Упариванием маточного раствора и промыванием остатка водой выделяют дополнительно 1,17 г соединения XV. Суммарный выход эфира XV 3,37 г (61%).

Б. Смесь 0,5 г (1,7 ммоль) калиевой соли кислоты XII, 0,2 мл (3,4 ммоль) иодистого метила и 0,3 г (2 ммоль) безводного поташа в 5 мл безводного ДМФА нагревают 30 мин при 30...40 °С, затем кипятят 30 мин. Реакционную смесь охлаждают, выливают в 50 мл воды, осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат. Получают 0,3 г (65%) эфира XV. Проба смешения образцов соединения XV, полученного по методам А и Б, не дает депрессии температуры плавления.

Этиловый эфир N-(1-метил-5-нитроимидазол-4)антралиловой кислоты (XVI). Смесь 1,0 г (3,3 ммоль) калиевой соли кислоты XII, 0,6 г (4 ммоль) безводного поташа и 0,5 мл (6,6 ммоль) иодистого этила в 10 мл безводного ДМФА нагревают 30 мин при 90 °С (в бане), охлаждают, выливают в 100 мл воды, осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат. Получают 0,6 г эфира XVI.

Соединения IV—XVI — желтые кристаллические вещества, трудно растворимые на холоду в воде и в большинстве органических растворителей. Для анализа вещества очищены кристаллизацией из воды (IV—VIII), смеси вода—CH₃COOH (IX, X), смеси вода—ДМФА (XI, XII), метанола (XIII) и ацетона (XIV—XVI).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Кочергин П. М., Резниченко Л. А., Гирева Р. Н., Александрова Е. В. // ХГС. — 1998. — № 10. — С. 1346.
2. Машковский М. Д. // Лекарственные средства. — Харьков: Торнинг, 1997. — Т. 2. — С. 130.
3. Shealy Y. F., Strunk R. F., Holum L. B., Montgomery A. // J. Org. Chem. — 1961. — Vol. 26. — P. 2396.
4. Гирева Р. Н., Алешина Г. А., Мальцева Л. Ф., Михайлова Т. В., Петрова О. Н. // Хим.-фарм. журн. — 1968. — № 9. — С. 39.

5. Мокрушин В. С., Нифонтов В. И., Пушкарева З. В., Офицеров В. И. // ХГС. — 1971. — № 10. — С. 1421.
6. Гирева Р. Н., Алешина Г. А., Резниченко Л. А., Кочергин П. М. // Хим.-фарм. журн. — 1974. — № 11. — С. 25.
7. Гирева Р. Н., Алешина Г. А., Резниченко Л. А., Зыкина Г. В., Мальцева Л. Ф., Кочергин П. М. // Хим.-фарм. журн. — 1976. — № 9. — С. 48.
8. Sunjić V., Faidiga T., Japel M. // J. Heterocycl. Chem. — 1970. — Vol. 7. — P. 211.
9. А. с. 384822 СССР / П. М. Кочергин, В. С. Корсунский, В. С. Шлихунова // Б. И. — 1973. — № 25. — С. 81.
10. А. с. 455277 СССР / В. С. Корсунский, П. М. Кочергин, В. С. Шлихунова // Б. И. — 1996. — № 7. — С. 278.
11. Mroczkeiwicz A. // Acta Polon. Pharm. — 1984. — Vol. 41. — P. 435; С. А. — 1985. — Vol 103. — 104886.
12. Корсунский В. С., Кочергин П. М., Шлихунова В. С. // Хим.-фарм. журн. — 1989. — № 2. — С. 249.
13. Кочергин П. М., Цыганова А. М., Шлихунова В. С. // Хим.-фарм. журн. — 1968. — № 10. — С. 22.
14. Кочергин П. М. // ХГС. — 1965. — № 5. — С. 761.

*Центр по химии лекарственных средств —
Всероссийский научно-исследовательский
химико-фармацевтический институт,
Москва 119815*

Поступило в редакцию 01.12.97

*Новокузнецкий научно-исследовательский
химико-фармацевтический институт,
Новокузнецк 654034, Россия*

*Запорожский государственный медицинский
университет, Запорожье 330074, Украина*
