

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

ИССЛЕДОВАНИЯ В РЯДУ ИМИДАЗОЛА

97*. СИНТЕЗ И НЕКОТОРЫЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ 5-НИТРО-5-ГИДРОКСИЛАМИНО- И 4-ГИДРОКСИАЛКИЛАМИНО-5-НИТРОИМИДАЗОЛОВ

Реакцией 1-алкил(1,2-диалкил)замещенных 4-нитро-5-хлор(бром)имидазолов и 4-хлор-5-нитроимидазолов с аминоспиртами синтезирован ряд 1-алкил(1,2-диалкил)замещенных 4-нитро-5-гидроксиалкиламино- и 4-гидроксиалкиламино-5-нитроимидазолов. Изучены их реакции с тионилхлоридом, галогенангидридами карбоновых кислот и каталитическое гидрирование.

Реакция нитрогалогенимидазолов с аминоспиртами изучена недостаточно, а химические свойства двух описанных соединений не исследовались [2].

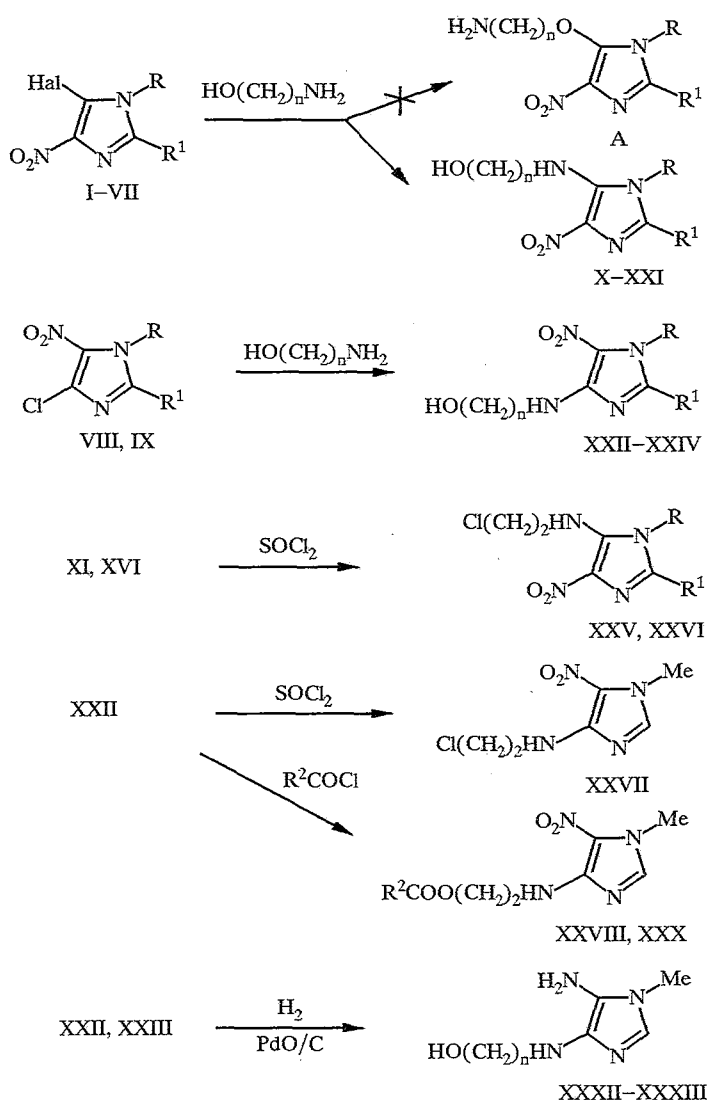
С целью поиска биологически активных веществ нами более подробно изучена реакция 1-алкил(1,2-диалкил)-4-нитро-5-хлор(бром)имидазолов (I—VII) и 1-алкил(1,2-диалкил)-4-хлор-5-нитроимидазолов (VIII, IX) с низшими аминоспиртами — 2-аминоэтанолом и 3-аминопропанолом. Изучаемая реакция легко протекает в изобутаноле или в избытке самого аминоспирта при 70...100 °С и приводит к соответствующим замещенным 4-нитро-5-аминоимидазолов (X—XXI) и 4-амино-5-нитроимидазолов (XXII—XXIV) с удовлетворительными и высокими выходами (65...95%).

При нагревании в *n*-бутаноле (110...117 °С), как это описано в работе [2], наблюдается заметное осмоление реакционной смеси и выходы целевых соединений снижаются до 55...60%.

Теоретически реакция нуклеофильного замещения 4-нитро-5-галогенимидазолов I—VII и 4-галоген-5-нитроимидазолов VIII, IX с такими бифункциональными соединениями, как α - и β -аминоспирты, может протекать в двух направлениях. Реакция с участием аминогруппы приводит к образованию производных нитроаминоимидазолов X—XXI и XXII—XXIV, а реакция с участием гидроксильной группы — к производным 4-нитро-5-гидроксиимидазолов (структура А) и их 4-гидрокси-5-нитроизомерам.

Простые эфиры 4-нитро-5-гидроксиимидазолов образуются при взаимодействии 4-нитро-5-галогенимидазолов с гидроксилсодержащими соединениями в присутствии щелочных агентов [1—4], хотя с аминифенолами в близких условиях получаются 4-нитро-5-гидроксифениламиноимидазолы [1, 5]. В подобранных нами экспериментальных условиях выделить и идентифицировать простые эфиры структуры А не удалось. Избирательность реакции нитрогалогенимидазолов с аминоспиртами объясняется, по-видимому, большей нуклеофильностью аминогруппы в молекуле аминоспирта, как и в случае аминифенолов [1]. Такое взаимодействие нитрогалогенимидазолов с аминоспиртами не является исключением. В ряде работ показано, что ароматические и гетероциклические соединения, содержащие подвижный атом галогена, вступают в реакции нуклеофильного замещения с аминоспиртами за счет аминогруппы. Так, при взаимодействии 2-нитрохлорбензола и 8-бромаденина с 2-аминоэтанолом были получены 2-гидроксиэтиламинонитробензол [6, 7] и 8-(2-гидроксиэтиламино)аденин [8] соответственно.

* Сообщение 96 см. [1].



I, III—VI Hal = Cl; II, VII Hal = Br; I, II, X, XI, XVII, XVIII, XVIIIa, XXII, XXIII, XXV R = Me;
 III, XII, XIX R = Et; IV, XV, XXIV R = Pr; V, XVI, XXVI R = Bu; VI, XIII, XX R = *i*-Bu;
 VII, XIV, XXI R = PhCH₂; I, VIII, X, XVII, XXII, XXIII R¹ = H; II, III, XI, XII, XIV, XVIII, XIX,
 XXI, XXV R¹ = Me; IV, XV, XXIV R¹ = Et; V, XVI, XXVI R = Pr; VI, XIII, XX R¹ = *i*-Pr;
 XXVIII R² = Me; XXIX R² = Pr; XXX R² = CHBrCH₃; XXXI R² = Bu;
 X—XVI, XXII, XXXII n = 2; XVII—XXI, XXIII, XXIV, XXXIII n = 3

Строение соединений X—XXIV подтверждено данными ИК, ПМР и масс-спектров, а также некоторыми химическими реакциями. Так, при обработке гидроксисоединений XI, XVI, XXII тионилхлоридом в бензоле были получены продукты замещения гидроксильной группы на атом хлора — 2-хлорэтиламиноимидазолы XXV—XXVII, что исключает строение исходных соединений как производных структуры А.

Ацилирование 1-метил-4-(2-гидроксиэтиламино)-5-нитроимидазола (XXII) хлорангидридами карбоновых кислот в бензоле приводит к соответствующим сложным эфирам XXVIII—XXXI, а не к альтернативным амидам исходных кислот.

Особый интерес представляют производные 4,5-диаминоимидазола [9—12]. С целью их получения нами было изучено гидрирование нитроаминоимидазолов XXII и XXIII. Реакция легко протекает при

Таблица 1

Характеристики соединений X—XXXIII

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %				T _{пл} , °C	Выход, %
		C	H	N	Cl		
X	C ₆ H ₁₀ N ₄ O ₃	<u>38,99</u> 38,70	<u>5,54</u> 5,37	<u>30,24</u> 30,10		151...152	87
XI	C ₇ H ₁₂ N ₄ O ₃					176...177*	95
XII	C ₈ H ₁₄ N ₄ O ₃	<u>44,68</u> 44,85	<u>6,74</u> 6,58	<u>26,42</u> 26,15		145...146	80
XIII	C ₁₂ H ₂₂ N ₄ O ₃	<u>52,99</u> 53,32	<u>8,19</u> 8,20	<u>20,42</u> 20,72		116...118	72
XIV	C ₁₃ H ₁₆ N ₄ O ₃	<u>56,67</u> 56,61	<u>5,99</u> 5,84	<u>20,63</u> 20,73		164...166	76
XV	C ₁₀ H ₁₈ N ₄ O ₃	<u>49,63</u> 49,58	<u>7,58</u> 7,48	<u>23,32</u> 23,14		110...112	93
XVI	C ₁₂ H ₂₂ N ₄ O ₃	<u>53,38</u> 53,32	<u>8,56</u> 8,20	<u>20,98</u> 20,72		180...182	85
XVII	C ₇ H ₁₂ N ₄ O ₃	<u>41,48</u> 42,00	<u>5,86</u> 6,00	<u>27,71</u> 28,00		137...138	94
XVIII	C ₈ H ₁₄ N ₄ O ₃	<u>44,90</u> 44,85	<u>6,79</u> 6,54	<u>26,07</u> 26,16		135...136	91
XVIIIa* ²	C ₈ H ₁₄ N ₄ O ₃ · 2H ₂ O	<u>39,00</u> 38,40	<u>6,87</u> 7,20	<u>22,39</u> 22,40		91...92	
XIX	C ₉ H ₁₆ N ₄ O ₃	<u>47,13</u> 47,36	<u>7,24</u> 7,06	<u>24,80</u> 24,55		112...113	65
XX	C ₁₃ H ₂₄ N ₄ O ₃	<u>54,75</u> 54,91	<u>8,61</u> 8,51	<u>19,69</u> 19,70		127...128	70
XXI	C ₁₄ H ₁₈ N ₄ O ₃	<u>58,10</u> 57,92	<u>5,93</u> 6,25	<u>19,40</u> 19,30		165...166	67
XXII	C ₆ H ₁₀ N ₄ O ₃	<u>38,19</u> 38,70	<u>5,53</u> 5,37	<u>29,84</u> 30,10		142...144	95
XXIII	C ₇ H ₁₂ N ₄ O ₃	<u>42,04</u> 42,00	<u>6,07</u> 6,00	<u>27,55</u> 28,00		110...111	78
XXIV	C ₁₁ H ₂₀ N ₄ O ₃	<u>51,86</u> 51,56	<u>7,62</u> 7,80	<u>21,75</u> 21,87		93...95	80
XXV	C ₇ H ₁₁ N ₄ O ₂ · HCl	<u>32,97</u> 32,94	<u>4,99</u> 4,70	<u>21,76</u> 21,96	<u>27,52</u> 27,83	144...145	93
XXVI	C ₁₂ H ₂₁ ClN ₄ O ₂ · HCl	<u>44,06</u> 44,31	<u>6,68</u> 6,77	<u>16,88</u> 17,23	<u>22,31</u> 21,84	123...124	95
XXVII	C ₆ H ₉ ClN ₄ O ₂	<u>35,48</u> 35,22	<u>4,58</u> 4,40	<u>27,30</u> 27,40	<u>17,39</u> 17,41	182...184	93
XXVIII	C ₈ H ₁₂ N ₄ O ₄ · HCl	<u>36,20</u> 36,29	<u>4,90</u> 4,91	<u>21,25</u> 21,17	<u>13,40</u> 13,42	146...148	84
XXIX	C ₁₀ H ₁₆ N ₄ O ₄ · HCl	<u>41,28</u> 41,02	<u>5,86</u> 5,81	<u>19,21</u> 19,11	<u>12,03</u> 12,03	137...138	84
XXX	C ₉ H ₁₃ BrN ₄ O ₄ · HCl* ³	<u>29,87</u> 30,21	<u>4,11</u> 4,39	<u>15,91</u> 15,66	<u>9,93</u> 9,93	137...139	72
XXXI	C ₁₁ H ₁₈ N ₄ O ₄ · HCl	<u>43,15</u> 43,06	<u>6,12</u> 6,19	<u>18,74</u> 18,27	<u>11,77</u> 11,58	137...138	75
XXXII	C ₆ H ₁₂ N ₄ O · 2C ₆ H ₃ N ₃ O ₇	<u>34,44</u> 35,17	<u>3,12</u> 2,89	<u>22,30</u> 22,44		149...150	25
XXXIII	C ₇ H ₁₄ N ₄ O · C ₆ H ₃ N ₃ O ₇	<u>39,12</u> 39,09	<u>4,15</u> 4,26	<u>24,19</u> 24,56		152...153	30

* По данным [2], T_{пл} 176...177 °C.² Дигидрат соединения XVIII.³ Вг. Найдено, %: 22,40. Вычислено, %: 22,35.

Таблица 2

ИК спектры (см^{-1}) и пики молекулярных ионов (M^+) соединений X, XI, XV—XVIII, XXII—XXXI

Соединение	NO_2	NH	OH (CO)	M^+
X	1420, 1570	1640, 3250	3450	186
XI	1330, 1530	1650, 3240	3455	200
XV	1430, 1540	1650, 3250	3450	242
XVI	1430, 1550	1640, 3255	3450	270
XVII	1350, 1550	1660, 3400	3450	
XVIII	1350, 1560	1620, 3310	3440	
XXII	1370, 1550	1635, 3250	3450	186
XXIII	1350, 1540	1640, 3400	3450	200
XXIV	1345, 1550	1640, 3305	3460	
XXV	1350, 1560	1660, 3250		
XXVI	1345, 1550	1660, 3280		
XXVII	1360, 1570	1660, 3400		
XXVIII	1350, 1550	1650, 3340	(1750)	
XXIX	1350, 1550	1650, 3350	(1760)	
XXX	1360, 1560	1640, 3360	(1760)	
XXXI	1350, 1540	1620, 3340	(1740)	

атмосферном давлении и комнатной температуре в присутствии окиси палладия на угле в качестве катализатора. Образующиеся производные 4,5-диаминоимидазола XXXII и XXXIII — весьма лабильные соединения, легко осмоляющиеся на воздухе, удалось выделить и охарактеризовать в виде пикратов.

Строение соединений X—XXXIII подтверждено данными элементного анализа и спектральными методами (табл. 1 и 2). В ИК спектрах исследованных нитросоединений имеются полосы поглощения группы NO_2 в области 1345...1430 и 1530...1570 см^{-1} . Для аминоспиртов X, XI, XV—XVIII, XXII—XXIV характерно наличие полос валентных колебаний группы NH в области 1620...1660 и 3250...3400 и группы OH в области 3440...3460 см^{-1} . В ИК спектрах О-ацилпроизводных аминоспиртов XXVIII—XXXI полоса гидроксильной группы исчезает и вместо нее появляется четкая полоса поглощения сложноэфирной группы CO в области 1740...1760 см^{-1} .

В масс-спектрах соединений X, XI, XV, XVI, XXII и XXIII обнаружены пики молекулярных ионов (M^+), соответствующие их молекулярным массам.

В спектре ПМР 1-метил-4-нитро-5-(2-гидроксиэтиламино)имидазола (X) и его 5-нитроизомера (XXII) присутствуют в виде синглетов сигналы трех протонов группы $\text{N}-\text{CH}_3$ в области 3,68...3,93, протона в положении 2 имидазольного кольца в области 7,30...7,93, триплеты протонов групп NH и OH при 7,75...7,8 и 4,8...5,0 соответственно, а также мультиплеты четырех протонов группы CH_2-CH_2 в области 3,55 м. д. Сигнал протонов группы $\text{N}-\text{CH}_3$ соединения XXII несколько сдвинут в более слабое поле (3,93 м. д.) по сравнению с сигналом протонов этой же группы 4-нитроизомера X (3,68 м. д.).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Контроль за ходом реакций и индивидуальностью полученных соединений осуществляли методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254. ИК спектры соединений сняты на приборе UR-20 в таблетках KBr. Спектры ПМР записаны на спектрометре Tesla BS-497 с рабочей частотой 100 МГц, внутренний стандарт ГМДС. 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.

1-Метил-, 1-этил-2-метил-, 1-пропил-2-этил-, 1-бутил-2-пропил- и 1-изобутил-2-изопропил-4-нитро-5-хлоримидазолы (I, III—VI) получены по методу, предложенному в работе [13], 1,2-диметил-4-нитро-5-бромимидазол (II) — [14], 1-метил- и 1-пропил-2-этил-4-хлор-5-нитроимидазолы (VIII, IX) — [15].

1-Бензил-2-метил-4-нитро-5-бромимидазол (VII) получают из 2-метил-4(5)-нитро-5(4)-бромимидазола [14] и хлористого бензила в условиях синтеза 1-ацилметил-2-метил-4-нитро-5-бромимидазолов [16, 17]. Выход 70%. $T_{пл}$ 156...158 °C (из этанола). Найдено, %: Br 27,03. $C_{11}H_{10}BrN_3O_2$. Вычислено, %: Br 26,99.

2-Аминоэтанол и 3-аминопропанол применяют свежеперегнанными.

1-Алкил(1,2-диалкил)-4-нитро-5-(гидроксикаламино)имидазолы (X—XXI). А. Смесь 0,05 моль нитрогалогенимидазола I, II, IV или V и 0,25 моль аминоэтанола в 60...70 мл изобутанола нагревают 3...4 ч при 90...100 °C, охлаждают до 0...5 °C, выделившийся осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат и получают соединения X и XI.

Для выделения соединений XV, XVI, образующихся из IV и V соответственно, растворитель отгоняют в вакууме, к остатку добавляют 5 мл воды, осадок затирают, отфильтровывают, промывают водой, сушат.

Б. Смесь 0,1 моль нитрогалогенимидазола I или II и 0,5 моль 3-аминопропанола в 70...80 мл изобутанола нагревают при 40...50 °C до растворения исходных веществ. Затем обогрев прекращают, так как реакция начинает протекать с саморазогреванием. Температуру реакционной смеси (90...100 °C) поддерживают периодическим охлаждением колбы водой. Через 2 ч реакционную смесь охлаждают до 15...20 °C, остаток отфильтровывают, промывают водой, сушат и получают соединения XVII, XVIII.

В. Смесь 0,01 моль нитрогалогенимидазола III, VI или VII и 0,05 моль аминок спирта перемешивают 2 ч при 70...80 °C, охлаждают, добавляют 5...7 мл этанола, осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат и получают соединения XII—XIV, XX, XXI. Для выделения соединения XIX избыток аминопропанола отгоняют в вакууме, остаток обрабатывают, как описано выше.

Соединения X—XXI — ярко-желтые кристаллические вещества, труднорастворимые в низших спиртах и ацетоне. Для анализа соединения перекристаллизовывали из этанола (X, XI, XVI), безводного этанола (XII—XIV, XVII—XXI). При перекристаллизации соединения XVIII из водного этанола выделяется его дигидрат, который при 80...90 °C теряет кристаллизационную воду. Величины R_f соединений в системе бензол—диоксан (1 : 1): XIII — 0,62; XIV — 0,15; XIX — 0,41; XX — 0,72; XXI — 0,13.

Спектр ПМР соединения X ($DMCO-D_6$): 3,55 (4H, м, N—CH₂—CH₂); 3,68 (3H, с, N—CH₃); 5,0 (1H, т, $J = 8$ Гц, O—H); 7,30 (1H, с, C₂—H); 7,8 м. д. (1H, уш. с, N—H).

1-Алкил(1,2-диалкил)-4-(гидроксикаламино)-5-нитроимидазолы (XXII—XXIV). Смесь 0,1 моль нитрохлоримидазола VIII или IX и 0,5 моль аминок спирта в 40...50 мл изобутанола нагревают 15...20 мин при 60...70 °C до растворения исходных веществ. Далее реакция протекает с саморазогреванием. Реакционную смесь выдерживают 2 ч при 90...100 °C, обрабатывают как описано при выделении соединений XVII и XVIII и получают соединения XXII—XXIV. Для анализа их очищают кристаллизацией из безводного этанола. Спектр ПМР соединения XXII ($DMCO-D_6$): 3,55 (4H, м, N—CH₂—CH₂); 3,93 (3H, с, N—CH₃); 4,8 (1H, м, O—H); 7,55 (1H, уш. с, N—H); 7,75 м. д. (1H, с, C₂—H).

Гидрохлориды 1,2-диалкил-4-нитро-5-(2-хлорэтиламино)имидазолов (XXV, XXVI). К суспензии 0,01 моль соединения XI или XVI в 10 мл безводного бензола добавляют раствор 3 мл (0,03 моль) хлористого тионила в 10 мл бензола. Смесь нагревают 3...4 ч при 50...60 °C до исчезновения ярко-желтой окраски исходного вещества, охлаждают, выпавший осадок отфильтровывают, промывают бензолом, сушат. Соединения XXV, XXVI — зеленые кристаллические вещества, плохо растворимые в низших спиртах, ацетоне, нерастворимые в неполярных органических растворителях, растворимые в ДМФА и ДМСО. Для анализа вещества перекристаллизовывают из безводного этанола.

1-Метил-4-(2-хлорэтиламино)-5-нитроимидазол (XXVII) получен из соединения XXII аналогично синтезу соединений XXV и XXVI с тем отличием, что промежуточный гидрохлорид соединения XXVII был растворен в воде, нейтрализован бикарбонатом натрия, осадок отфильтрован, промыт водой и высушен. Для анализа имидазол XXVII был очищен кристаллизацией из безводного этанола.

Гидрохлориды 1-метил-4-(2-ацилоксиэтиламино)-5-нитроимидазолов (XXVIII—XXXI). К суспензии 0,1 моль соединения XXII в 100 мл безводного бензола добавляют при перемешивании 0,2 моль свежеперегнанного хлорангидрида карбоновой кислоты (уксусной, масляной, α -бромпропионовой или валериановой). Смесь кипятят 6...8 ч, охлаждают, осадок отфильтровывают, промывают бензолом, сушат и получают. Соединения XXVIII—XXXI — бесцветные или слабо-зеленоватые кристаллические вещества, растворимые в низших спиртах, ацетоне, ДМФА, нерастворимые в неполярных органических растворителях. Для анализа соединения очищают кристаллизацией из ацетона.

Дипикрат 1-метил-4-(2-гидроксиэтиламино)-5-аминоимидазол (XXXII). Раствор 1,86 г (0,01 моль) соединения в 50 мл безводного этанола гидрируют в присутствии 1,0 г 5% окиси палладия на угле при атмосферном давлении и комнатной температуре до прекращения поглощения водорода. Затем катализатор отфильтровывают, фильтрат делят на две части. К одной из них добавляют насыщенный спиртовой раствор пикриновой кислоты. Выделившийся желтый осадок дипикрата XXXII отфильтровывают, промывают этанолом и кристаллизуют из этанола. Другую часть фильтрата выпаривают в вакууме досуха; при этом основание XXXII быстро осмоляется. Осмоление происходит и при добавлении к фильтрату спиртового раствора хлористого водорода.

Пикрат 1-метил-4-(3-гидроксипропиламино)-5-аминоимидазола (XXXIII) получен гидрированием соединения XXII аналогично синтезу соединения XXXII. Для анализа вещества перекристаллизовывают из воды. Свободное основание XXXIII быстро осмоляется.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Резниченко Л. А., Гирева Р. Н., Кочергин П. М., Александрова Е. В. // ХГС. — 1998. — № 3. — С. 327.
2. Sunjic V., Faidiga T., Japely M., Rema P. // J. Heterocycl. Chem. — 1969. — Vol. 6. — P. 53.
3. Кочергин П. М., Цыганова А. М., Шлихунова В. С., Клыков М. А. // ХГС. — 1971. — № 5. — С. 689.
4. Mroczkeiwicz A. // Acta polon. pharm. — 1984. — Vol. 41. — P. 397; С. А. — 1985. — Vol. 102. — 166701d.
5. Berg S. S., Petrov V. // J. Chem. Soc. — 1952. — № 3. — P. 784.
6. Karrer P., Schlitter E., Pfaether K., Benz F. // Helv. chim. acta. — 1934. — Bd 17. — S. 1516.
7. Kremer C. B. // J. Amer. Chem. Soc. — 1937. — Vol. 59. — P. 1681.
8. Shih-Hsi, Nautner H. G. // J. Org. Chem. — 1961. — Vol. 26. — P. 4498.
9. Кочергин П. М., Вереникина С. Г., Бушуева К. С. // Тез. докл. I Всесоюз. конф. по химии пятичленных азотистых гетероциклов «Химия пятичленных азотистых гетероциклов». — Изд. РГУ. — 1962. — С. 11.
10. Schubert H., Heydenhauss D. // J. pract. Chem. — 1963. — Bd 22. — S. 304.
11. Кочергин П. М., Вереникина С. Г., Бушуева К. С. // ХГС. — 1965. — № 5. — С. 765.
12. Кочергин П. М., Вереникина С. Г. // ХГС. — 1965. — № 5. — С. 770.
13. Корсунский В. С., Кочергин П. М., Шлихунова В. С. // Хим.-фарм. журн. — 1989. — № 2. — С. 249.
14. Кочергин П. М., Цыганова А. М., Шлихунова В. С. // Хим.-фарм. журн. — 1968. — № 10. — С. 22.
15. Кочергин П. М. // ХГС. — 1965. — № 5. — С. 761.
16. Повстаной М. В., Клыков М. А., Горбань Н. М., Кочергин П. М. // ХГС. — 1975. — № 6. — С. 855.
17. Повстаной М. В., Клыков М. А., Ключев Н. А. // ХГС. — 1981. — № 6. — С. 833.

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