

ПРОИЗВОДНЫЕ ИМИДАЗОЛА

V. НЕКОТОРЫЕ СИНТЕЗЫ НА БАЗЕ 4(5)-АРИЛИМИДАЗОЛОВ

М. А. ИРАДЯН, А. Г. ТОРОСЯН и **А. А. АРОЯН**

Институт тонкой органической химии им. А. Л. Миджояна
 АН Армянской ССР, Ереван

Поступило 22 II 1974

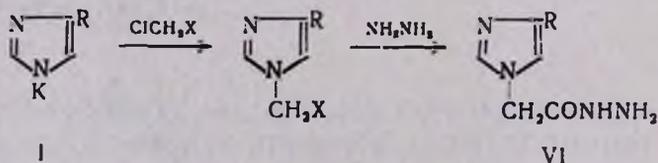
Исследована реакция калиевых солей 4(5)-арилимидазолов с дихлорэтаном, этиленхлоргидрином, эфиром и амидом монохлоруксусной кислоты. Разработаны оптимальные условия получения соответствующих N-замещенных имидазолов.

Табл. 3, библиограф. ссылок 4.

Физиологическая активность производных имидазола в значительной степени предопределяется природой заместителей. В зависимости от последних имидазолы могут проявлять антибактериальное, противотрихомонадное, противовоспалительное, фунгицидное действия [1, 2, 3].

В [4] нами получены N-аминоалкильные производные арилимидазолов и показано, что взаимодействие калиевых солей 4(5)-(4'-алкоксифенил)имидазолов с галогенпроизводными приводит к 1,4-замещенным изомерам.

В продолжение исследований в этой области синтезированы 4-арилимидазолы с различными функциональными заместителями. Соединения II—V получены взаимодействием солей I с дихлорэтаном, этиленхлоргидрином и производными монохлоруксусной кислоты в диметилформамиде.



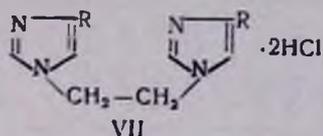
R = H, 4-CH₃OC₆H₄, ... 4-изо-C₆H₄OC₆H₄.

X = COOC₂H₅ (II), CH₂OH (III), CONH₂ (IV), CH₂Cl (V).

Обработкой гидрохлоридов II водным аммиаком получены амиды IV, идентичные амидам, синтезированным взаимодействием солей I с хлорацетамидом.

В реакции дихлорэтана с I после обработки разбавленной соляной кислотой, кроме V, выделен плохо растворимый в воде гидрохлорид,

которому на основании данных масс-спектра ($M^+ - 374$, $R = 4\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$) можно приписать строение VII.



Димеры VII получены с 4—6% выходами и обработкой раствором карбоната натрия переведены в основания.

Структура имидазолов II—VI доказана также данными ИК и масс-спектрометрии*.

Экспериментальная часть

Этиловые эфиры 4-(4'-алкоксифенил)-1-имидазолилуксусных кислот (II). Смесь 0,05 моля I [4], 7,3 г (0,06 моля) этилового эфира хлоруксусной кислоты и 50 мл диметилформамида кипятилась 8—10 час. Осадок хлористого калия отфильтровывался, растворитель отгонялся водоструйным насосом. Остаток подкислялся 10% соляной кислотой и экстрагировался эфиром. Водный слой нейтрализовался карбонатом натрия и оставлялся на ночь в холодильнике. Вылавший осадок отфильтровывался и перекристаллизовывался из смеси этанола и воды (1:4) (табл. 1).

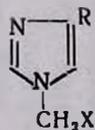
ИК спектр II ($R = 4\text{-C}_2\text{H}_5\text{OC}_6\text{H}_4$), см^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1760; $\nu_{\text{C=C}}$ 3060, 1625, 1580; ν_{COC} 1030. Масс-спектр II ($R = 4\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$): $M^+ - 260$; m/e 245, 232, 189, 187, 167, 149, 133.

Гидразиды 4-(4'-алкоксифенил)-1-имидазолилуксусных кислот (VI). Смесь 0,02 моля II, 5 г (0,1 моля) гидрата гидразина и 40 мл метанола кипятилась 12—14 час. После охлаждения выпавший осадок отфильтровывался и промывался на фильтре водой (табл. 2).

ИК спектр VI ($R = 4\text{-C}_2\text{H}_5\text{OC}_6\text{H}_4$), см^{-1} : ν_{NHNH_2} 3320, 3270, 3110; $\nu_{\text{C=O}}$ 1660; $\nu_{\text{C=C}}$ 1620, 1560; ν_{COC} 1020. Масс-спектр VI ($R = 4\text{-C}_2\text{H}_5\text{OC}_6\text{H}_4$): $M^+ - 274$; m/e 232, 231, 215, 202, 201, 188, 174, 173, 160, 146, 133, 105.

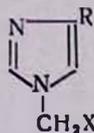
Амиды 4-(4'-алкоксифенил)-1-имидазолилуксусных кислот (IV). Смесь 0,02 моля I, 2 г (0,022 моля) хлорацетамида и 40 мл диметилформамида кипятилась 8—10 час. Осадок отфильтровывался, растворитель отгонялся водоструйным насосом. Затем добавлялась вода, выпавший осадок отфильтровывался и промывался на фильтре метанолом. Продукт перекристаллизовывался из смеси диметилформамида и воды (1:1) (табл. 2).

* Авторы выражают благодарность Р. С. Авоян и Р. Г. Мирзояну за снятие ИК и масс-спектров.



R	X	Выход, %	Т. пл., °C	Анализ, %								Т. пл. гидрохлорида, °C	R _f
				найденно				вычислено					
				C	H	N	Cl	C	H	N	Cl		
4-CH ₃ OC ₆ H ₄	CH ₂ OH	42,3	79—80	65,63	6,18	13,13		66,04	6,46	12,84		230—231	0,64
4-C ₂ H ₅ OC ₆ H ₄	CH ₂ OH	44,8	119—120	68,02	7,21	12,23		67,72	6,94	12,06		196—197	0,67
4-C ₃ H ₇ OC ₆ H ₄	CH ₂ OH	50,0	102—103	68,00	7,30	11,52		68,27	7,36	11,37		192—193	0,70
4-C ₄ H ₉ OC ₆ H ₄	CH ₂ OH	48,8	121—122	69,30	7,44	10,56		69,20	7,74	10,76		171—172	0,72
C ₆ H ₅	CH ₂ Cl	48,0	—	63,64	5,66	13,34	17,12	63,92	5,36	13,55	17,15	141—142	0,87
4-CH ₃ OC ₆ H ₃	CH ₂ Cl	50,4	127—128	61,12	5,57	12,03	15,17	60,89	5,53	11,83	14,97	185—186	0,83
4-C ₂ H ₅ OC ₆ H ₃	CH ₂ Cl	47,3	114—115	61,97	6,13	11,08	13,80	62,27	6,03	11,17	14,14	173—174	0,86
4-C ₃ H ₇ OC ₆ H ₃	CH ₂ Cl	46,5	101—102	63,22	6,16	10,31	13,12	63,51	6,47	10,58	13,39	—	0,88
4-C ₄ H ₉ OC ₆ H ₃	CH ₂ Cl	52,7	104—105	60,88	6,21	9,41	11,80	61,11	6,49	9,50	12,02	—	0,87
C ₆ H ₅	COOC ₂ H ₅	50,0	79—80	67,50	5,90	12,42		67,81	6,13	12,16		194—195	0,77
4-CH ₃ OC ₆ H ₃	COOC ₂ H ₅	52,3	112—113	64,90	6,22	10,60		64,60	6,19	10,76		188—189	0,70
4-C ₂ H ₅ OC ₆ H ₃	COOC ₂ H ₅	48,5	123—124	65,29	6,65	9,95		65,67	6,61	10,21		171—172	0,72
4-C ₃ H ₇ OC ₆ H ₃	COOC ₂ H ₅	49,7	110—111	66,90	6,75	9,66		66,65	6,99	9,71		173—174	0,73
4-C ₄ H ₉ OC ₆ H ₃	COOC ₂ H ₅	50,5	108—109	67,23	7,10	9,50		67,53	7,33	9,22		151—153	0,75
4-изо-C ₄ H ₉ OC ₆ H ₃	COOC ₂ H ₅	54,8	111—112	67,30	7,28	9,26		67,53	7,33	9,22		149—151	0,77

* ТСХ на окиси алюминия II степени активности в системе абс. эфир—абс. метанол, 17:1 (X=CH₂OH, CH₂Cl); на силуфол в системе абс. этанол—этилацетат, 5:1 (X=COOC₂H₅).



R	X	Выход, %	Т. пл., °C	А	
				на й д е	
				С	Н
C ₆ H ₅	CONH ₂	68,4	247—248	65,80	5,30
4-CH ₃ OC ₆ H ₄	CONH ₂	54,6	265—266	62,40	5,61
4-C ₂ H ₅ OC ₆ H ₄	CONH ₂	66,6	259—260	63,35	6,26
4-C ₃ H ₇ OC ₆ H ₄	CONH ₂	60,6	267—268	65,13	6,90
4-C ₄ H ₉ OC ₆ H ₄	CONH ₂	55,8	269—270	65,67	7,31
4- <i>нзо</i> -C ₄ H ₉ OC ₆ H ₄	CONH ₂	58,5	265—266	65,87	6,91
C ₆ H ₅	CONHNNH ₂	82,6	170—171	60,90	5,64
4-CH ₃ OC ₆ H ₄	CONHNNH ₂	79,6	199—200	58,62	6,01
4-C ₂ H ₅ OC ₆ H ₄	CONHNNH ₂	83,5	233—234	59,70	6,50
4-C ₃ H ₇ OC ₆ H ₄	CONHNNH ₂	96,6	230—231	61,50	6,20
4-C ₄ H ₉ OC ₆ H ₄	CONHNNH ₂	93,9	228—229	62,18	6,88
4- <i>нзо</i> -C ₄ H ₉ OC ₆ H ₄	CONHNNH ₂	78,8	227—228	62,80	6,99

* С разложением.

** ТСХ на силуфоле в системе абс. метанол—этилацетат, 1:1.

Таблица 2

на л и з, %				Т. пл. гидро- хлорида, °С	R_f^{**}
но	в ы ч и с л е н о				
	С	Н	Н		
21,16	65,65	5,50	20,88	174—175*	—
17,89	62,32	5,66	18,17	185—186*	0,36
17,21	63,65	6,16	17,13	191—192*	0,40
16,33	64,84	6,60	16,20	168—169*	0,42
15,14	65,91	7,00	15,37	130—131*	0,48
15,13	65,91	7,00	15,37	180—181*	0,47
25,64	61,09	5,59	25,91	216—217	
22,70	58,82	5,73	22,75	190—191	
21,17	59,98	6,19	21,52	199—200	
20,20	61,29	6,61	20,42	221—222	
19,23	62,48	6,99	19,43	240*	
19,71	62,48	6,99	19,43	232*	

ИК спектр IV ($R=4-C_2H_5OC_6H_4$), cm^{-1} : ν_{NH} , 3380, 3210; $\nu_{C=O}$ 1670; ν_{C-C} 1590, 1570. Масс-спектр IV ($R=4-CH_3OC_6H_4$): M^+ -231; m/e 216, 188, 187, 160, 159, 133, 132, 119, 107.

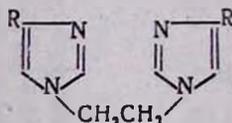
1-β-Оксиэтил-4-(4'-алкоксифенил)имидазолы (III). Смесь 0,05 моля I, 4,8 г (0,06 моля) этиленхлоргидрина и 50 мл диметилформамида кипятится 10—12 час. Осадок отфильтровывался, растворитель отгонялся водоструйным насосом. Остаток подкислялся 10% соляной кислотой и экстрагировался эфиром. Водный слой нейтрализовался карбонатом натрия и оставлялся на ночь в холодильнике. Выпавший осадок отфильтровывался и перекристаллизовывался из смеси бензола и петролейного эфира (4:1) (табл. 1).

ИК спектр III ($R=4-C_2H_5OC_6H_4$), cm^{-1} : ν_{OH} 3150—3300; ν_{C-C} 1620, 1590; ν_{COC} 1030. Масс-спектр III ($R=4-C_2H_5OC_6H_4$): M^+ -246; m/e 204, 203, 202, 160, 159, 146, 133, 131, 120, 105, 78.

1-β-Хлорэтил-4-(4'-алкоксифенил)имидазолы (V) и дигидрохлориды VII. Смесь 0,05 моля I, 19,8 г (0,2 моля) дихлорэтана и 50 мл диметилформамида кипятится 8—10 час. Осадок отфильтровывался, растворитель отгонялся водоструйным насосом. Остаток подкислялся 10% соляной кислотой, выпавший осадок дигидрохлорида VII отфильтровывался (табл. 3). Водный слой экстрагировался эфиром, затем нейтрализовался водным аммиаком. Выпавшие кристаллы V отсасывались и перекристаллизовывались из смеси бензола и петролейного эфира (табл. 1).

Масс-спектр* V ($R=4-CH_3OC_6H_4$): M^+ -236 (238); m/e 221 (223), 200, 193 (195), 185, 174, 160, 159, 133.

Таблица 3



R	Т. пл., °C	А н а л и з, %						Т. пл. гидро- хлорида, °C
		н а й д е н о			в ы ч и с л е н о			
		C	H	N	C	H	N	
C_6H_5	188—189	76,20	5,63	17,56	76,40	5,77	17,83	250—251
$4-CH_3OC_6H_4$	228—229	70,44	5,75	14,81	70,56	5,92	14,96	256—258
$4-C_2H_5OC_6H_4$	194—195	71,48	6,33	13,87	71,61	6,51	13,92	260—261
$4-C_3H_7OC_6H_4$	180—181	72,33	6,89	12,96	72,53	7,02	13,01	263—264
$4-C_4H_9OC_6H_4$	177—178	73,10	7,22	12,11	73,33	7,47	12,21	274—275

* Масс-спектроколическое исследование синтезированных имидазолов будет опубликовано отдельно.

ԻՄԻԴԱԶՈՒԻ ԱՄԱՆՑՅԱԼՆԵՐ

V. ՄԻ ՔԱՆԻ ՍԻՆԹԵԶՆԵՐ 4(5)-ԱՐԻԼԻՄԻԴԱԶՈՒՆԵՐԻ ԲԱԶԱՅԻ ՎՐԱ

Մ. Ա. ԻՐԱԴՅԱՆ, Ա. Գ. ԹՈՐՈՍՅԱՆ և **Հ. Ա. ՀԱՐՈՅԱՆ**

Ուսումնասիրված է 4(5)-արիլիմիդազոլների կալիումական աղերի ռեակցիան զիբլորիթանի, էթիլենքլորհիդրինի և մոնոքլորոքացախաթթվի էսթերի և ամիդի հետ: Մշակված են N-տեղակալված իմիդազոլների ստացման օպտիմալ պայմանները:

IMIDAZOLE DERIVATIVES

V. SYNTHESSES ON THE BASIS OF 4(5)-ARYLIMIDAZOLES

M. A. IRADIAN, A. G. TOROSSIAN and **H. A. HAROYAN**

The reactions of the potassium salts of 4(5)-arylimidazoles with ethylene chloride, ethylene chlorhydrin, and monochloroacetic acid esters and amides have been investigated.

Optimum conditions for the synthesis of N-substituted imidazoles have been elaborated.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. G. P. Ellis, C. Epstein C. Fitzmaurice, L. Golberg, G. H. Lord, J. Pharm. Pharmacol., 16, 801 (1964).
2. Г. Н. Першин, П. М. Кочергин, А. М. Цыганова, Н. А. Новицкая, Л. С. Блинова, В. С. Шлихунова, Мед. пром. СССР, 10, 12 (1964).
3. Пат. США, 3, 714, 179 (1973); [С. А., 78, 111325q (1973)].
4. М. А. Ирадян, А. Г. Торосян, А. А. Ароян, Арм. хим. ж., 27, 337 (1974).