

ПРОИЗВОДНЫЕ ИМИДАЗОЛА

IX. АЛКИЛИРОВАНИЕ НИТРОПРОИЗВОДНЫХ 4(5)-(4-АЛКОКСИ-,
 4-НИТРОФЕНИЛ)ИМИДАЗОЛА

М. А. ИРАДЯН, А. Г. ТОРОСЯН, Р. В. АГАБАБЯН и А. А. АРОЯН

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

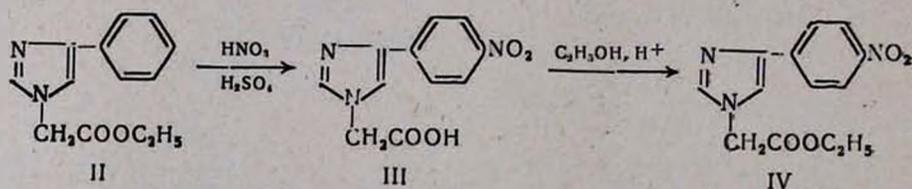
Поступило 3 IX 1976

Показано, что алкилирование калиевой соли 4(5)-(4-нитрофенил)имидазола хлоруксусным эфиром приводит к 1,4-замещенному имидазолу. Установлена структура изомеров, полученных при взаимодействии калиевых солей 4(5)-(4-метокси-, 4-нитрофенил)-5(4)-нитроимидазолов с хлоруксусным эфиром.

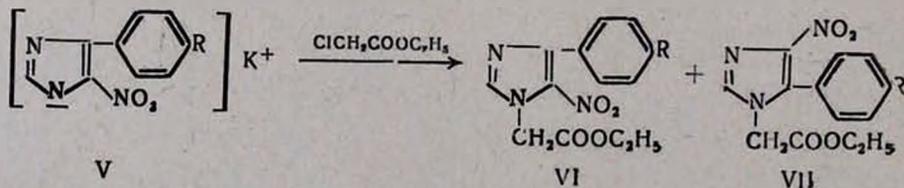
Табл. 2, библиограф. ссылок 6.

Известно [1, 2], что взаимодействие калиевых солей 4(5)-фенил- и 4(5)-(4-алкокси-, галогенофенил)имидазолов с галоидопроизводными приводит к 1,4-замещенным имидазолам.

В настоящей работе установлено, что алкилирование калиевой соли 4(5)-(4-нитрофенил)имидазола (I) хлоруксусным эфиром также приводит к 1,4-изомеру (IV). Для доказательства IV синтезирован нигрированием известного эфира II [3].

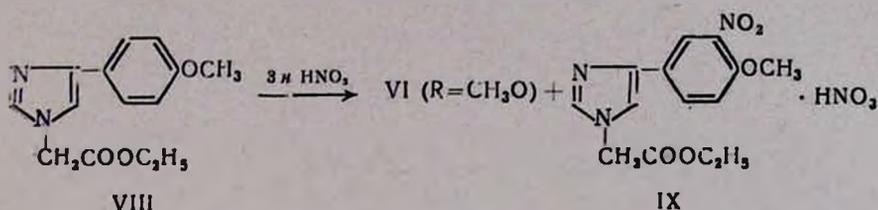


Алкилированы калиевые соли 4(5)-(4-алкокси-, 4-нитрофенил) 5(4)-нитроимидазолов и получены изомеры VI и VII.



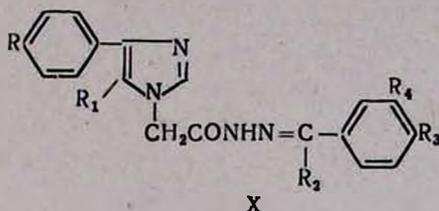
R = CH₃O, C₂H₅O, C₃H₇O, NO₂

Выделить 4-алкоксифенильные производные VII в виде хроматографически индивидуальных оснований не удается. При ТСХ на силуфоле VII ($R=CH_3O$) содержит примесь VI. Для определения структур VI и VII использована реакция нитрования ранее [3] синтезированного эфира VIII 3*n* азотной кислотой. При этом наряду с VI ($R=CH_3O$) выделен продукт, содержащий нитрогруппу в бензольном кольце (IX).



Нитрование IV, проведенное аналогично нитрованию II, привело после этерификации к VI ($R=NO_2$).

С целью испытания антибактериальных свойств на базе полученных эфиров синтезированы соответствующие гидразиды. Получены также некоторые гидразидогидразоны структуры X.



Фармакологические испытания показали, что гидразиды и гидразидогидразоны не обладают антимикробной и противотуберкулезной активностью.

Экспериментальная часть

Соединения хроматографированы на силуфоле UV-254 в системе абс. ацетон—гексан, 1:1,5. Проявление—парами йода.

4(5)-(4-Фторфенил)имидазол. Получен из 28,2 г (0,13 моля) 4-фторфенацетилбромида [4] и 165 мл формамида аналогично [1, 3]. Выход 19,0 г (90,1%), т. кип. 172—174°/1 мм, т. пл. 124—126°. R_1 0,61 (абс. ацетон—абс. метанол, 1:1). Найдено %: С 66,33; Н 4,63; N 17,40. $C_8H_7FN_2$. Вычислено %: С 66,66; Н 4,35; N 17,27. 4(5)-(4-Хлор-, 4-бромфенил)имидазолы получены аналогично [2].

Калиевая соль 4(5)-(4-нитрофенил)имидазола (I) получена из 0,97 г (0,025 г-ат) калия, 60 мл абс. этанола и 4,7 г (0,025 моля) 4(5)-(4-нитрофенил)имидазола аналогично [1, 3].

Азотнокислая соль этилового эфира 4-фенил-1-имидазолилуксусной кислоты. Смесь 3,7 г (0,016 моля) II и 70 мл 4н азотной кислоты кипятят 10 мин. и оставляют на ночь в холодильнике. Выпавший осадок отфильтровывают и сушат на воздухе. Выход 3 г (63,9%), т. пл. 159—160° (с разложением, из этанола). Найдено %: С 53,60; Н 5,30; N 14,64. $C_{13}H_{15}N_3O_5$. Вычислено %: С 53,24; Н 5,16; N 14,33.

Этиловый эфир 4-(4-нитрофенил)-1-имидазолилуксусной кислоты (IV). А. Смесь 4,5 г (0,02 моля) I, 2,4 г (0,02 моля) этилового эфира хлоруксусной кислоты и 50 мл диметилформамида кипятят 8—10 час. Осадок хлористого калия отфильтровывают, растворитель отгоняют в вакууме водоструйного насоса. Затем добавляют воду, выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из этанола (табл. 1). Б. К 3 мл конц. серной кислоты медленно прибавляют 1,5 г (5,1 моля) азотнокислой соли II и при перемешивании нагревают на водяной бане 2 часа. Смесь нейтрализуют спиртовым раствором едкого кали до pH 4—4,5. Выпавший осадок сернокислого калия отфильтровывают и раствор кипятят 14 час. Затем часть этанола отгоняют и при охлаждении нейтрализуют раствором едкого кали. Выпавший осадок IV отфильтровывают и перекристаллизовывают из этанола. Выход 0,9 г (64,2%). Не дает депрессии температуры плавления с образцом, полученным по методу А.

Этиловые эфиры 4-(4-галогенофенил)- и 4-(3-нитрофенил)-1-имидазолилуксусных кислот получены по методу «А» (табл. 1).

Алкилирование $V(R=CH_3O)$ этиловым эфиром хлоруксусной кислоты. К алкоголяту, полученному из 0,8 г (0,02 г-ат) калия и 80 мл абс. этанола, при перемешивании добавляют 4,4 г (0,02 моля) 4(5)-(4-метоксифенил)-5(4)-нитроимидазола [5] и затем 3 г (0,024 моля) этилового эфира хлоруксусной кислоты. Смесь кипятят 16 час., осадок отфильтровывают, отгоняют от фильтрата этанол и добавляют воду. Выпавшее масло растворяют в метаноле, нерастворимый исходный имидазол отделяют. Метанол отгоняют и оставшееся масло кипятят 3 раза в эфире порциями по 100 мл. Осадок VI ($R=CH_3O$) отфильтровывают, эфир отгоняют и получают VII ($R=CH_3O$) в виде масла.

4-Этокси- и 4-пропоксифенилзамещенные эфиры (VI) получены аналогично метоксипроизводному (табл. 1).

Взаимодействие VIII с 3н азотной кислотой. 1 г (3,8 ммоль) VIII и 25 мл 3н азотной кислоты кипятят 10 мин. Выпавшее масло отделяют и кристаллизуют из эфира. Выход VI ($R=CH_3O$) 0,3 г (25,7%). Из кислого фильтрата осаждается IX. Выход 1 г (71,3%), т. пл. 151—152° (с разложением), т. пл. основания 78—80°. Найдено %: С 46,01; Н 4,59; N 14,97. $C_{14}H_{16}N_4O_8$. Вычислено %: С 45,65; Н 4,38; N 15,21.

Алкилирование V ($R=NO_2$) этиловым эфиром хлоруксусной кислоты. К алкоголяту, полученному из 0,7 г (0,017 г-ат) калия и 60 мл абс. этанола добавляют при перемешивании 4 г (0,017 моля) 4(5)-(4-нитрофенил)-5(4)-нитроимидазола [6] и 10 мл диметилформамида.

Эфиры и гидразиды замещенных имидазол-1-уксусных кислот

Авторы
Таблица 1

R	R ₁	X	Выход, %	Т. пл., °C	R _f	Найдено, %			Вычислено, %			Т. пл. гидро-хлорида, °C*
						C	H	N	C	H	N	
4-FC ₆ H ₄	H	COOC ₂ H ₅	92,5	111—112	0,40	62,56	4,90	11,58	62,89	5,28	11,28	154—156
4-ClC ₆ H ₄	H	COOC ₂ H ₅	56,4	148—149	0,47	59,73	4,85	10,82	58,98	4,95	10,58	188—189
4-BrC ₆ H ₄	H	COOC ₂ H ₅	84,2	156—157	0,49	50,25	4,10	8,96	50,50	4,24	9,06	184—185
3-O ₂ NC ₆ H ₄	H	COOC ₂ H ₅	76,8	104—105	0,56	57,43	5,01	14,87	56,72	4,76	15,26	193—194
4-O ₂ NC ₆ H ₄	H	COOC ₂ H ₅	96,3	145—146	0,50	56,71	5,15	15,01	56,72	4,76	15,26	190—191
4-O ₂ NC ₆ H ₄	NO ₂	COOC ₂ H ₅	33,0	138—139	0,47	49,10	4,01	17,78	48,75	3,77	17,49	—
NO ₂	4-O ₂ NC ₆ H ₄	COOC ₂ H ₅	36,7	86—88	0,40	49,04	4,09	17,38	48,75	3,77	17,49	—
4-CH ₃ OC ₆ H ₄	NO ₂	COOC ₂ H ₅	39,3	110—111	0,43	57,78	5,10	13,54	55,08	4,95	13,76	—
NO ₂	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	COOC ₂ H ₅	21,3	масло	0,45	54,81	4,78	13,48	55,08	4,95	13,76	--
4-C ₂ H ₅ OC ₆ H ₄	NO ₂	COOC ₂ H ₅	35,6	100—102	0,35	56,58	5,72	12,94	56,42	5,36	13,16	—
4-C ₃ H ₇ OC ₆ H ₄	NO ₂	COOC ₂ H ₅	33,4	98—99	0,30	57,44	5,56	12,50	57,65	5,74	12,61	—
4-FC ₆ H ₄	H	CONHNH ₂	93,2	169—169,5	—	56,65	4,98	23,69	56,40	4,73	23,92	268—270
4-ClC ₆ H ₄	H	CONHNH ₂	95,7	195—196	—	52,39	4,72	22,18	52,70	4,42	22,35	264—265
4-BrC ₆ H ₄	H	CONHNH ₂	94,8	213—214	—	44,49	4,10	19,31	44,76	3,76	18,98	250—252
3-O ₂ NC ₆ H ₄	H	CONHNH ₂	92,8	220—221	—	50,59	4,18	26,52	50,57	4,24	26,81	269—270
4-O ₂ NC ₆ H ₄	H	CONHNH ₂	70,0	228—229*	—	50,78	4,53	26,53	50,57	4,24	26,81	262—263
4-O ₂ NC ₆ H ₄	NO ₂	CONHNH ₂	96,0	213—214*	—	43,28	3,01	27,75	43,14	3,29	27,41	203—204
NO ₂	4-O ₂ NC ₆ H ₄	CONHNH ₂	64,5	199—200	—	43,40	3,51	27,27	43,11	3,29	27,44	225—226
4-CH ₃ OC ₆ H ₄	NO ₂	CONHNH ₂	89,5	243—244*	—	49,28	4,24	23,87	49,48	4,50	24,04	259—260
NO ₂	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	CONHNH ₂	83,7	206—207*	—	41,91	4,67	21,15	49,48	4,50	24,04	234—235
4-C ₂ H ₅ OC ₆ H ₄	NO ₂	CONHNH ₂	80,6	204—205	—	51,30	5,15	22,69	51,14	4,95	22,94	262—263
4-C ₃ H ₇ OC ₆ H ₄	NO ₂	CONHNH ₂	81,0	194—195	—	52,90	5,25	21,60	52,66	5,36	21,93	245—246

* С разложением.

Затем добавляют 2,1 г (0,017 моля) этилового эфира хлоруксусной кислоты и кипятят 6—8 час. Осадок отфильтровывают, из фильтрата отгоняют часть растворителя и добавляют воду. Выпавший осадок растворяют в метаноле, непрореагировавший исходный имидазол отделяют. Из фильтрата при охлаждении выпадает VI ($R=NO_2$). Затем к метанолу добавляют воду и осаждают более растворимый VII ($R=NO_2$). VI и VII перекристаллизовывают из этанола (табл. 1).

Азотнокислая соль этилового эфира 4-(4-нитрофенил)-1-имидазолуилуксусной кислоты. 2,5 г (0,009 моля) IV и 60 мл 3 н азотной кислоты кипятят до полного растворения (10—15 мин.). При охлаждении из раствора выпадает азотнокислая соль эфира IV. Выход 2,8 г (92,3%), т. пл. 195—196° (с разложением, из этанола). Найдено %: С 46,45; Н 4,01; N 16,30. $C_{13}H_{14}N_4O_7$. Вычислено %: С 46,16; Н 4,17; N 16,56.

4-(4-Нитрофенил)-5-нитро-1-имидазолуилуксусная кислота (XI). К 5,5 мл конц. серной кислоты медленно добавляют 2,7 г (7,8 ммоль) азотнокислой соли IV при 20—25°. Смесь нагревают на водяной бане 2 часа и выливают в ледяную воду. Выпавший осадок отфильтровывают и сушат. Выход 2 г (87,7%), т. пл. 249° (с разложением, из этанола). Найдено %: С 44,96; Н 2,94; N 19,10. $C_{11}H_8N_4O_6$. Вычислено %: С 45,21; Н 2,76; N 19,17.

Этиловый эфир 4-(4-нитрофенил)-5-нитро-1-имидазолуилуксусной кислоты (VI). 1 г (3,4 ммоль) XI, 35 мл абс. этанола и 0,4 мл конц. серной кислоты кипятят 12 час. Затем часть этанола отгоняют, добавляют воду, осадок отфильтровывают и промывают на фильтре 5% раствором едкого натра. Выход 0,5 г (46,0%).

Таблица 2

Гидразидогидразоны X

R	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Выход, %	Т. пл., °С	Найдено, %			Вычислено, %		
							С	Н	N	С	Н	N
CH ₃ O	NO ₂	CH ₃	OH	CH ₃ O	55,4	175—177	56,22	4,27	16,17	56,47	4,50	16,46
NO ₂	H	CH ₃	NO ₂	H	77,7	276—278	56,15	3,84	20,25	55,88	3,95	20,58
F	H	CH ₃	NO ₂	H	70,5	213—214	60,13	4,00	18,10	59,84	4,23	18,36
Cl	H	CH ₃	NO ₂	H	65,0	211—212	57,69	4,30	17,32	57,36	4,05	17,61
Cl	H	H	OH	CH ₃ O	78,0	249—250	59,11	4,72	14,85	59,30	4,45	14,56
Cl	H	CH ₃	F	H	84,6	193—195	69,29	4,61	15,00	61,54	4,35	15,11

Гидразиды замещенных 1-имидазолуилуксусных кислот. Смесь 0,02 моля соответствующего этилового эфира 1-имидазолуилуксусной кислоты, 5 г (0,1 моля) гидрата гидразина и 50 мл абс. метанола кипятят 6—8 час. Выпавший осадок отфильтровывают (табл. 1).

Гидразидогидразоны X. Смесь 0,02 моля гидразина, 0,02 моля соответствующего альдегида или кетона и 80 мл абс. этанола кипятят 20—24 часа. После охлаждения выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из диметилформамида (табл. 2).

ԻՄԻԴԱԶՈՒԻ ԱՍԱՆՑՑԱԼՆԵՐ

IX. 4 (5)-(4-ԱԼԿՕՔՍԻ-, 4-ՆԻՏՐՈՅԵՆԻԼ) ԻՄԻԴԱԶՈՒ ԵՒՏՐՈ-ԱՍԱՆՑՑԱԼՆԵՐԻ ԱԿԻԼԱՑՈՒՄԸ

Մ. Ա. ԻՐԱԴՅԱՆ, Ա. Գ. ԹՈՐՈՍՅԱՆ, Ռ. Վ. ԱՂԱԲԱԲՅԱՆ և Հ. Ա. ՀԱՐՈՅԱՆ

Ցույց է տրված, որ 4(5)-(4-նիտրոֆենիլ)իմիդազոլի կալիումական աղի ալկիլումը քլոր քացախաթթվի էթիլ էսթերով բերում է 1,4-տեղակալված իմիդազոլի Ուոոմնասիդված է 4(5)-(4-ալկօքսի, 4-նիտրոֆենիլ)-5(4)-նիտրոիմիդազոլների կալիումական աղերի ալկիլումը քլորքացախաթթվի էթիլ էսթերով և ապացուցված է ստացված իզոմերների կառուցվածքը: Մտացված էսթերների հիման վրա սինթեզվել են համապատասխան հիդրազիդները և հիդրազիդհիդրազոնները և հետազոտվել է վերջինների հակաբակտերիալ հատկությունները:

IMIDAZOLE DERIVATIVES

IX. ALKYLATION OF NITRO DERIVATIVES OF 4(5)-(4-ALKOXY-, 4-NITROPHENYL)IMIDAZOLES

M. A. IRADIAN, A. G. TOROSSIAN, R. V. AGHABABIAN and H. A. HAROYAN

It has been shown that alkylation of the potassium salt of 4(5)-(4-nitrophenyl)imidazole with the ethyl ester of monochloroacetic acid leads to 1,4-substituted imidazole.

Alkylation of the potassium salts of 4(5)-(4-alkoxy-, 4-nitrophenyl)-5(4)-nitroimidazoles with the ethyl ester of monochloroacetic acid has been investigated and the structure of the resulting isomeric compounds has been proved.

The corresponding hydrazides and hydrazidohydrazones have been synthesized and their antibacterial activities have been studied.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. М. А. Ирадян, А. Г. Торосян, А. А. Ароян, Арм. хим. ж., 27, 337 (1974).
2. G. P. Ellis, C. Epstein, C. Fitzmaurice, L. Golberg, G. H. Lord, J. Pharm. Pharmacol., 16, 400 (1964).
3. М. А. Ирадян, А. Г. Торосян, А. А. Ароян, Арм. хим. ж., 27, 884 (1974).
4. H. Kitano, K. Fukui, R. Nodzu, T. Osaka, J. Chem. Soc. Japan, Ind. Chem. Sect., 58, 54 (1955); [C. A., 50, 3293d (1956)].
5. М. А. Ирадян, А. Г. Торосян, Р. Г. Мирзоян, А. А. Ароян, ХГС, 10, 1384 (1977).
6. R. L. Grant, F. L. Pyman, J. Chem. Soc., 119, 1893 (1921).