

ПРОИЗВОДНЫЕ ИМИДАЗОЛА

XIV. НИТРОВАНИЕ 4(5)-(4-АЦЕТИЛАМИНОФЕНИЛ)ИМИДАЗОЛА

М. А. ИРАДЯН, С. А. САРГИСЯН, А. П. ЕНГОЯН и В. С. МИРЗОЯН

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

Поступило 18 I 1979

Исследовано взаимодействие 4(5)-(4-ацетиламинофенил)имидазола 3 и 5 азотной кислотой. Показано, что нитрование азотнокислой соли ацетиламинофенилимидазола в серной кислоте приводит к нитрозамещенным фенилимидазолам.

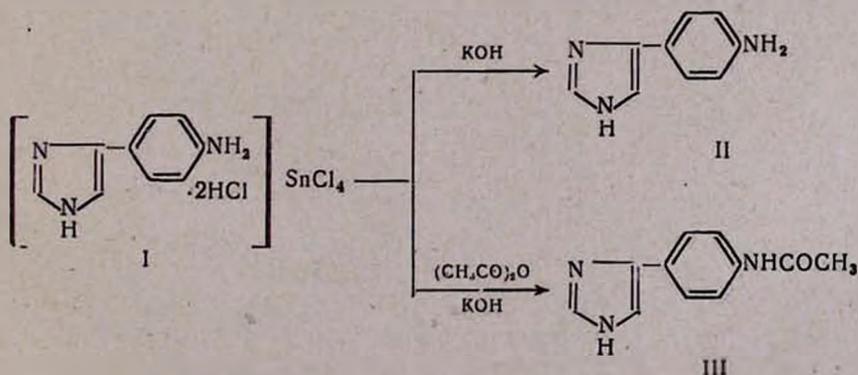
Табл. 2, библиограф. ссылки 7.

Ранее было показано, что при нитровании 4(5)-(4-алкоксифенил)имидазолов 3 и азотной кислотой наряду с 4(5)-(4-алкокси-3-нитрофенил)имидазолами получают в основном 4(5)-(4-алкоксифенил)-5(4)-нитроимидазолы [1]. В случае 4-нитро- и 4-хлорфенилимидазолов нитрогруппа также преимущественно вступает в гетероцикл [2, 3].

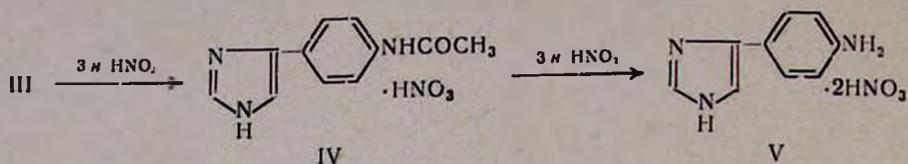
В настоящей работе исследовано взаимодействие 4(5)-(4-ацетиламинофенил)имидазола (III) с азотной кислотой различной концентрации. Полученные нитроимидазолы могут быть использованы в синтезе новых биологически активных производных имидазола.

По методу [4] 4(5)-(4-аминофенил)имидазол (II) синтезирован восстановлением 4(5)-(4-нитрофенил)имидазола двуххлористым оловом. Для разрушения образовавшегося при этом комплекса I использован сероводород.

I использован нами для получения II и его ацетильного производного III.

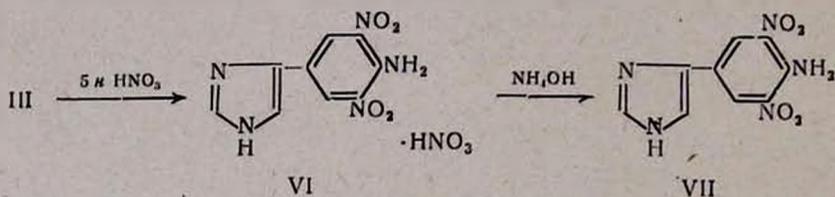


В отличие от 4(5)-(4-алкоксифенил)имидазолов [1] нагревание III в 3 н азотной кислоте при 82—85° приводит к азотнокислой соли IV. Действием же на III 3 н азотной кислотой при температуре кипения выделена диазотнокислая соль аминифенилмидазола (V).



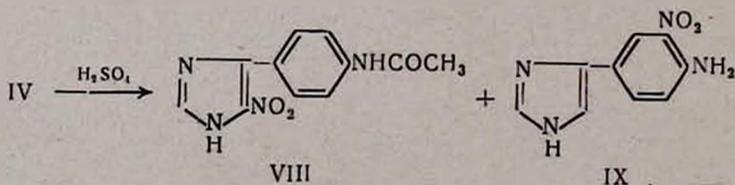
Молекулярные веса II—V определены масс-спектрометрически.

При нитровании III 5 н азотной кислотой получается азотнокислая соль 4(5)-(4-амино-3,5-динитрофенил)имидазола (VI), переведенная в основание. Из реакционной среды высажен также продукт, представляющий, по данным масс-спектра ($M^+ - 204$, $M^+ - 249$), смесь моно- и динитроаминофенилмидазолов (10—15%).



В спектре ПМР VII (табл. 1) наблюдаются синглеты бензольных протонов (8,85 м. д.), протонов гетероцикла (7,8 м. д.) и NH_2 группы (8,35 м. д.). Совпадение химических сдвигов (х. с.) сигналов гетероциклических протонов вызвано, очевидно, индуктивным эффектом двух нитрогрупп бензольного ядра. Такое предположение подтверждается тем обстоятельством, что введение одной нитрогруппы в фенильный радикал (IX) смещает сигнал 5Н на 0,23 м. д. (табл. 1). Следовательно, суммарный эффект двух нитрогрупп может привести к наблюдаемому совпадению сигналов протонов гетероцикла. В азотнокислой соли VI х. с. сигналов 2Н и 5Н уже отличаются за счет различного дезэкранирующего влияния положительного заряда на эти протоны.

Нитрование азотнокислой соли IV в серной кислоте приводит к смеси нитропроизводных VIII и IX.



Для доказательства структур VIII и IX сняты масс-, ИК и ПМР спектры. В масс-спектре VIII присутствует пик молекулярного иона $M^+ - 246$. В ИК спектре имеется интенсивное поглощение в области 1670 см^{-1} . При

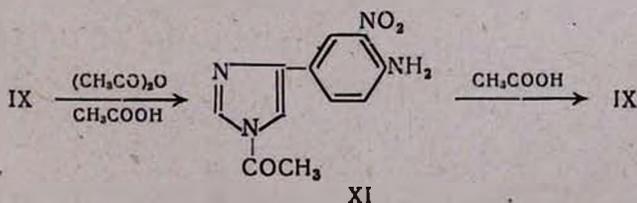
гидролизе VIII 10% соляной кислотой получен 4(5)-(4-аминофенил)-5-(4)нитроимидазол (X). В ПМР спектре X наблюдаются резонансные поглощения протонов бензольного кольца (спиновая система AA'BB') и сигнал протона 2Н гетероцикла (табл. 1). По спектральным характеристикам X идентичен аминопроизводному, полученному восстановлением 4(5)-(4-нитрофенил)-5(4)нитроимидазола сульфидом аммония по методу [2].

Таблица 1

Соединение	δ_{2H}	δ_{5H}	$\delta_{2'H}$	$\delta_{3'H}$	$\delta_{5'H}$	$\delta_{6'H}$	δ_{NH_2}
II	7,72	7,30	7,46	6,65	6,65	7,46	—
VI	9,17	8,25	8,85	—	—	8,85	8,47
VII	7,60	7,80	8,85	—	—	8,85	8,35
IX	7,73	7,53	8,40	—	7,10	7,87	7,43
X	7,75	—	7,43	6,68	6,68	7,43	—

По данным масс-спектра ($M^+ - 204$), IX является моонитрофенил-замещенным имидазолом. Для установления места расположения нитрогруппы в бензольном кольце изучен ПМР спектр IX. От протонов бензольного ядра наблюдаются три сигнала (м. д.): дублет при 7,1 ($J = 9$ Гц), дублет при 8,4 ($J = 2$ Гц) и подрасщепленный дублет при 7,87 ($J = 9$ и 2 Гц), каждый из которых по интенсивности равняется одному протону. Эти сигналы соответствуют трехспиновой системе ABC ($J_{AC} \approx 0$), которая может получиться при *орто*- или *мета*-ориентации нитрогруппы по отношению к аминогруппе. Выбор между двумя структурами может быть проведен при учете влияния нитрогруппы на х. с. сигнала протона, находящегося в *орто*-положении. Слабопольное смещение сигнала *орто*-протона по сравнению со спектром II при *мета*-ориентации нитрогруппы по отношению к аминогруппе составляло бы 1,75 м. д., а при *орто*-ориентации—0,94 м. д. (табл. 1). Известно, что дезэкранирующий эффект нитрогруппы для *орто*-протона порядка 0,9 м. д., следовательно, в IX нитро- и аминогруппы имеют *орто*-расположение. Помимо этого, в спектре IX сильнопольный сигнал 5'Н при 7,1 м. д. проявляется в виде дублета с $J = 9$ Гц, характерного для *орто*-взаимодействия протонов бензольного кольца. В случае *мета*-расположения в спектре должно было присутствовать дополнительное расщепление с $J = 2$ Гц, соответствующее *мета*-взаимодействию протона 5'Н и 3'Н.

Ацетилирование IX уксусным ангидридом в уксусной кислоте приводит к XI ($M^+ - 246$).



В ИК спектре XI присутствуют полосы поглощения первичной амнио-группы (3360, 3490 см^{-1}) и амидного карбонилла (1725 см^{-1}). В уксусной кислоте XI легко дезацетируется, что присуще N-ацетилимидазолам [5, 6].

Исследование масс-спектров соединений выявило закономерности распада, аналогичные распаду нитрозамещенных алкоксифенилимидазолов [1].

По аналогии с [1] для VII характерен отрыв нитрогруппы, а для X—NO группы от молекулярного иона. В масс-спектре X пик иона с массой 158 (M-NO_2)⁺ имеет незначительную интенсивность (табл. 2). Диссоциативная ионизация IX отличается от фрагментации VII и 4-алкокси-3-нитрофенилимидазолов [1] наличием в спектре достаточно интенсивного пика иона с массой 174 (M-NO)⁺. Основной путь фрагментации замещенных фенилимидазолов после элиминирования или распада нитрогрупп протекает с отщеплением одной (VIII) или двух молекул HCN (табл. 2). В спектрах III, XI присутствует пик перегруппировочного иона ($\text{M-CH}_2\text{CO}$)⁺. Эта перегруппировка характерна для N-ацетил-аминопроизводных и описана в литературе [7].

Таблица 2

Соединение	Масса ионов (интенсивность пиков в % от интенсивности максимального пика)
II	159 (100) M ⁺ , 158 (25), 132 (21), 131 (13), 119 (22), 105 (14), 104 (15), 77 (3)
III	201 (86) M ⁺ , 159 (100), 158 (21), 132 (28), 131 (29), 119 (32), 105 (21), 104 (36), 77 (14)
VII	249 (100) M ⁺ , 203 (20), 157 (43), 144 (26), 130 (27), 129 (30), 118 (35), 105 (21), 103 (31), 93 (26), 73 (52)
IX	204 (100) M ⁺ , 174 (22), 158 (45), 131 (31), 104 (21), 77 (3)
X	204 (80) M ⁺ , 174 (32), 158 (3), 131 (21), 119 (48), 118 (100), 104 (25), 97 (24), 91 (35)
XI	246 (56) M ⁺ , 213 (26), 204 (100), 186 (14), 174 (30), 159 (22), 158 (79), 146 (23), 131 (68), 104 (52), 77 (25)

Экспериментальная часть

Масс-спектры сняты на спектрометре МХ-1303 с прямым вводом образца в область ионизации, ПМР спектры—на «Varian T-60» в диметилсульфоксиде в присутствии ТМС, ИК спектры—на UR-20 в вазелиновом масле.

4(5)-(4-Аминофенил)имидазол (II). К 8 г I [4] в 50 мл воды при перемешивании прибавляют 25 мл 50% раствора едкого кали. Выпавший осадок отфильтровывают. Выход 1,6 г (61,6%), т. пл. 94—96°, по [4] т. пл. 95—96°.

4(5)-(4-Ацетиламинофенил)имидазол (III). К смеси 16 г (0,033 моля) I в 60 мл воды добавляют 13 мл уксусного ангидрида и перемешивают 30 мин. Затем прикапывают 40 мл 55% раствора едкого кали и продолжают перемешивание 30 мин. Осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из воды. Выход 4,5 г (68,0%), т. пл. 252—253° (с разложением), т. пл. гидрохлорида 275—276°. Найдено %: С 65,25; Н 5,54; N 21,07. $C_{11}H_{11}N_3O$. Вычислено %: С 65,65; Н 5,51; N 20,88.

Азотнокислая соль 4(5)-(4-ацетиламинофенил)имидазола (IV). Смесь 1 г (0,005 моля) III и 25 мл 3 н азотной кислоты при перемешивании нагревают при 82—85° 3—4 мин. Осадок отфильтровывают и промывают на фильтре водой и ацетоном. Выход 0,9 г (67,4%), т. пл. 269° (с разложением). М 201 (масс-спектрометрически). Найдено %: С 49,75; Н 4,67; N 21,12. $C_{11}H_{12}N_4O_4$. Вычислено %: С 49,99; Н 4,58; N 21,20.

Диазотнокислая соль 4(5)-(4-аминофенил)имидазола (V). Смесь 1 г (0,005 моля) III и 25 мл 3 н азотной кислоты при перемешивании кипятят с обратным холодильником 3—4 мин. Затем смесь охлаждают, выпавший осадок отфильтровывают и промывают ацетоном. Выход 0,9 г (63,3%), т. пл. 207—208° (с разложением). М 159 (масс-спектрометрически). Найдено %: С 38,10; Н 4,10; N 24,25. $C_9H_{11}N_5O_6$. Вычислено %: С 37,90; Н 3,89; N 24,56.

4(5)-(4-Амино-3,5-динитрофенил)имидазол (VII). Смесь 1 г (0,005 моля) IV, 30 мл свежеприготовленного раствора 5 н азотной кислоты кипятят 6—8 мин. Затем смесь охлаждают, выпавший осадок VI отфильтровывают. При кипячении VI растворяют в воде и подщелачивают водным аммиаком. Выпавший осадок отфильтровывают. Выход VII 0,7 г (56,4%), т. пл. >350°. Найдено %: С 43,11; Н 2,55; N 27,95. $C_9H_7N_5O_4$. Вычислено %: С 43,38; Н 2,83; N 28,10.

Взаимодействие IV с серной кислотой. К 10 мл конц. серной кислоты прибавляют 2,6 г (0,01 моля) IV и нагревают на водяной бане 2 часа. Смесь выливают в воду, выпавший осадок отфильтровывают, сушат и растворяют при нагревании в 40 мл 10% метанольного раствора едкого кали. Осадок отфильтровывают, фильтрат подкисляют уксусной кислотой и оставляют на ночь. Выпавший осадок VIII отфильтровывают и очищают кипячением в метаноле. Выход 0,8 г (32,4%), т. пл. >350°. М 246 (масс-спектрометрически). Найдено %: С 53,40; Н 3,88; N 22,60. $C_{11}H_{10}N_4O_3$. Вычислено %: С 53,66; Н 4,09; N 22,75.

Уксуснокислый фильтрат подщелачивают водным аммиаком и оставляют на ночь. Осадок IX отфильтровывают. Выход 0,6 г (29,4%), т. пл. 236—238° (из смеси метанол-вода, 2:1), Найдено %: С 52,62; Н 3,88; N 27,22. $C_9H_8N_4O_2$. Вычислено %: С 52,94; Н 3,95; N 27,44.

4(5)-(4-Аминофенил)-5(4)-нитроимидазол (X). Смесь 1 г (0,004 моля) VIII и 25 мл 10% соляной кислоты кипятят 12—14 час. Раствор подщелачивают водным аммиаком, выпавший осадок отфильтровывают, растворяют в 25% метанольном растворе едкого кали и подкисляют уксусной кислотой. Осадок отфильтровывают. Выход X 0,6 г (73,5%), т. пл. >350°.

1-Ацетил-4-(4-амино-3-нитрофенил)имидазол (XI). К 1 г (0.005 моля) IX в 2 мл уксусной кислоты, 2 мл воды добавляют 3 мл уксусного ангидрида и перемешивают 5—6 мин. Осадок отфильтровывают. Выход 0,9 г (73,2%), т. пл. 221—222° (из метанола). Найдено %: С 53,95; Н 4,41; N 22,50. $C_{11}H_{10}N_4O_3$. Вычислено %: С 53,66; Н 4,09; N 22,75.

ԻՄԻԴԱԶՈՒԻ ԱՍԱՆՑՅԱԼՆԵՐ

XIV. 4(5)-(4-ԱՑԵՏԻԼԱՄԻՆՓԵՆԻԼ)ԻՄԻԴԱԶՈՒԻ ՆԻՏՐԱՑՈՒՄ

Մ. Ա. ԻՐԱԴՅԱՆ, Ս. Հ. ՍԱՐԳԻՍՅԱՆ, Ա. Փ. ՆՆԻՌՅԱՆ և Վ. Ս. ՄԻՐԶՈՅԱՆ

Ուսումնասիրված է 4(5)-(4-ացետիլամինոֆենիլ)իմիդազոլի փոխազդեցությունը 3N և 5N ազոտական թթվի հետ:

Ցույց է տրված, որ ացետիլամինոֆենիլիմիդազոլի ազոտաթթվական աղի նիտրացումը ծծմբական թթվի մեջ բերում է նիտրոտեղակաված իմիդազոլների:

IMIDAZOLE DERIVATIVES

XIV. NITRATION OF 4(5)-(4-ACETYLAMINOPHENYL)IMIDAZOLE

M. A. IRADIAN, S. H. SARGISSIAN, A. P. YENGOYAN
and V. S. MIRZOYAN

The interaction of 4(5)-(4-acetylaminophenyl)imidazole with 3N and 5N nitric acid has been investigated.

It has been shown that nitration of acetylaminophenylimidazole nitrate in sulphuric acid leads to the formation of nitro-substituted imidazoles.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. М. А. Ирадян, А. Г. Торосян, Р. Г. Мирзоян, А. А. Ароян, ХГС, 1977, № 10, стр. 1384.
2. R. L. Grant, F. L. Pyman, J. Chem. Soc., 1921, vol. 119, p. 1893.
3. G. P. Ellts, C. Epstein, C. Filtzmaurice, L. Golberg, G. H. Lord, J. Pharm. Pharmacol., 1964, vol. 16, p. 801.
4. I. E. Balaban, H. King, J. Chem. Soc., 1925, vol. 127, p. 2701.
5. J. H. Boyer, D. Straw, J. Am. Chem. Soc., 1952, vol. 74, p. 4506.
6. J. H. Boyer, J. Am. Chem. Soc., 1952, vol. 74, p. 6275.
7. R. S. Gohlke, F. W. McLafferty, Anal. Chem., 1962, vol. 34, p. 1281.