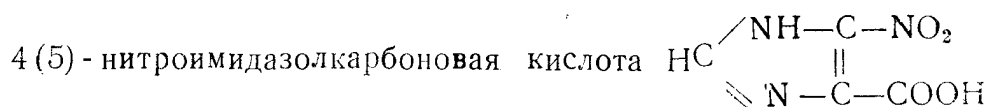


НОВЫЙ СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ 4(5)- НИТРОИМИДАЗОЛКАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ

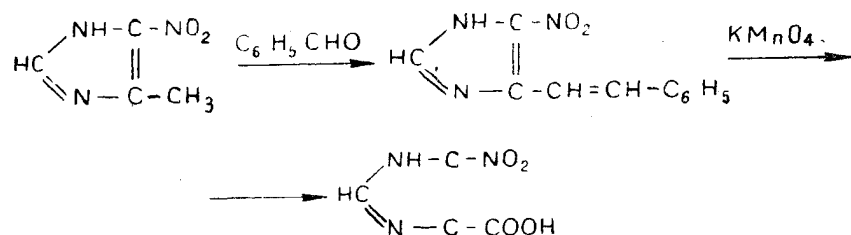
Л. П. КУЛЕВ, А. М. РОЖКОВ



впервые была получена Виндаусом и Опитцем [1] из 4(5)-(β-окси-этил)-имидазола при нагревании его с десятикратным количеством 25-процентной азотной кислоты.

Позднее Фаргер и Пиман [2] пытались найти более доступный способ получения 4(5)-нитроимидазолкарбоновой кислоты, преследуя при этом цель осуществить переход через аминокимидазолкарбоновую кислоту к синтезу пуриновых производных. Авторы действовали азотной кислотой на 4(5)-имидазолкарбоновую кислоту, 4(5)-имидазолдикарбоновую кислоту, 4(5) (β-аминоэтил-имидазол) и 4(5)-цианметилимидазол, но ни в одном из этих случаев не получили положительных результатов.

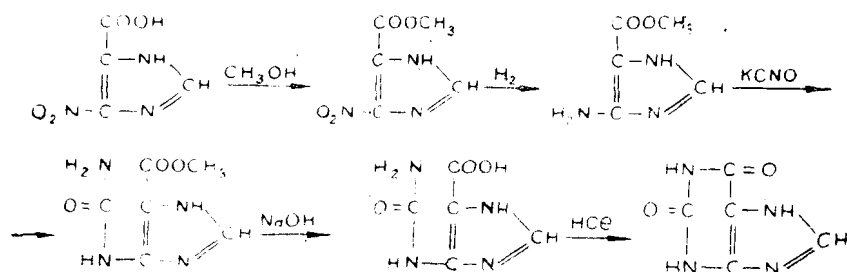
Только в 1923 году Виндаусу и Лангенбеку [3] удалось найти сравнительно удобный способ получения 4(5)-нитроимидазолкарбоновой кислоты из метилимидазола, который в свою очередь получался из виноградного сахара, а затем подвергался нитрованию дымящей азотной кислотой при нагревании. Возникающий при этом 4(5)-нитрометиимидазол конденсировался далее с бензальдегидом, образуя 4(5)-нитростирилимидазол, который при окислении перманганатом калия давал 4(5)-нитроимидазолкарбоновую кислоту



Внесенные Олсбруком, Гулландом и Стори [4] некоторые изменения в рецептуру Виндауса и Лангенбека позволили несколько повысить выход нитроимидазолкарбоновой кислоты, однако и в этом случае он не превышал 23—24 % от теоретического.

Нахождение более рентабельного способа получения этой кислоты представляет значительный интерес, так как он может быть поло-

жен в основу синтеза одного из важных пуриновых производных—ксантина, о чем свидетельствует следующая схема [4]:



Превращение ксантина в другие пуриновые производные, например кофеин и теобромин, известно уже давно и легко осуществляется с помощью обычных метилирующих агентов. По данным Бредерека [5], при действии диметилсульфата на ксантин в определенных температурных условиях и pH среды выход кофеина достигает 90 %, а выход теобромина—68 % от теоретического. Указанное обстоятельство приобретает особое значение в связи с тем, что все возрастающая потребность в этих ценных лекарственных веществах заставляет искать новые пути их синтеза, среди которых путь через нитроимидазолкарбоновую кислоту может оказаться легко доступным и экономически выгодным.

Разработанный нами [6] способ получения нитроимидазолкарбоновой кислоты из оксиметилимидазола заслуживает в этом отношении внимания.

Экспериментальная часть

Исходный продукт для получения 4(5)-нитроимидазолкарбоновой кислоты — 4(5) - оксиметилимидазол

$$\begin{array}{c} \text{NH}-\text{CH} \\ \parallel \\ \text{HC} \\ \parallel \\ \text{N}-\text{C}-\text{CH}_2\text{OH} \end{array}$$

получался по способу Л. Кулева и А. Онищука [7] из инвертированного сахара. Для разрушения медного комплекса вместо сероводорода более удобным оказалось применять сернистый натрий в виде 20% водного раствора его, прибавляемого до полного осаждения сульфида меди. Все остальные условия получения 4(5)-оксиметилимидазола соблюдались согласно прописи авторов.

В трехгорлую колбу, снабженную термометром и механической мешалкой, наливают 150 мл дымящей азотной кислоты (уд. вес 1,50) и к ней постепенно добавляют при перемешивании 160 мл крепкой серной кислоты (уд. в. 1,84). В охлажденную нитрующую смесь вносят небольшими порциями в течение 35—40 мин. 50 г хлористоводородной соли оксиметилимидазола. Во избежание сильного разогревания и интенсивного выделения окислов азота колбу охлаждают водой, следя за тем, чтобы температура смеси не превышала 25—30°. Колбу помещают в термостат, нагревают сначала при 39—40° в течение четырех часов, а затем при 42—43°—8 часов.

Строгое соблюдение указанного здесь температурного режима является обязательным, так как в противном случае (при более высокой t°) реакция может пойти в сторону образования имидазолкарбоновой кислоты, которая, как показали наши опыты, не переходит уже в нитрокислоту, несмотря на продолжительное нагревание с нитрующей смесью.

Содержимое колбы выливают в фарфоровую чашку с 15 мл дистиллированной воды, чашку накрывают часовым стеклом и помещают на кипящую водяную баню. Первые 2—3 часа реакция сопровождается бурным выделением окислов азота, затем она идет спокойно и по истечении 5—6 часов заканчивается. Этому моменту соответствует прекращение выделения бурых паров и обесцвечивание раствора.

Часовое стекло снимают и нагревание продолжают еще некоторое время до упаривания раствора приблизительно на $\frac{1}{3}$ его первоначального объема. Реакционную смесь охлаждают, выливают в стакан с водой (общее количество жидкости около 1,5 литра) и хорошо перемешивают. Нитроимидазолкарбоновая кислота выпадает в виде бесцветных мелких иголок или плоских призм. Кристаллы отфильтровывают, промывают 3—4 раза ледяной водой (по 100 мл на каждую операцию), тщательно отжимают и высушивают в вакуум-экситаторе.

Выход продукта—42 г или 71,5 % теоретического.

Нитроимидазолкарбоновая кислота плавится при 307—308° с разложением. Легко растворяется в горячей воде и спирте (при нагревании), очень легко—в водных растворах щелочей. Нерастворима в холодной воде, эфире, бензоле, четыреххлористом углероде и ацетоне. Растворяется в минеральных кислотах, но не образует с ними солей. Так, например, из растворов крепкой серной кислоты нитрокислота осаждается водой без изменения. Не дает она и комплексных соединений с пикриновой и платинохлористоводородной кислотами, чем отличается от других производных имидазола.

Анализ полученного вещества на азот по измененному методу Кьельдаля дал следующие результаты:

0,2181 г вещ.—41,5 мл 0,1 н. H_2SO_4 ; 0,2290 г вещ.—43,0 мл 0,1 н. H_2SO_4 . Найдено % N: 26,65 и 26,61. Вычислено % N: 26,75.

Для идентификации 4(5) -нитроимидазолкарбоновой кислоты проведена реакция этерификации ее с целью получения метилового эфира по способу Виндауса и Лангенбека.

1 г полученного вещества вносят в колбу, снабженную обратным холодильником, приливают 19 г абсолютного метилового спирта, насыщенного сухим хлористым водородом, и нагревают 1 час на водяной бане. Содержимое колбы переносят в фарфоровую чашку и упаривают до появления кристаллов. После перекристаллизации из горячей воды вещество плавится при 212—213°, что соответствует данным Виндауса и Олсбрука для метилового эфира 4(5) - нитроимидазолкарбоновой кислоты.

Анализ метилового эфира на азот

0,2447 г вещ.—39,5 мл 0,1 н. H_2SO_4 ; 0,2088 г вещ.—36,5 мл 0,1 н. H_2SO_4 . Найдено % N: 24,62 и 24,49. Вычислено % N: 24,56.

По способу Виндауса был получен также амид 4(5)-нитроимидазолкарбоновой кислоты действием на нее пятихлористого фосфора с последующей обработкой хлорангидрида аммиаком.

Амид кислоты—почти бесцветные длинные иглы с t° пл. 291°.

Анализ амида на азот

0,1939 г вещ.—49,5 мл 0,1 н. H_2SO_4 ; 0,2054 г вещ.—52,5 мл 0,1 н. H_2SO_4 . Найдено % N: 35,76. и 35,80. Вычислено % N: 35,89.

Выводы

1. Разработан новый способ получения 4(5)-нитроимидазолкарбоновой кислоты из 4(5)-оксиметилимидазола путем действия на него нитрующей смеси в определенных температурных условиях.

Выход нитрокислоты по этому способу достигает 70%—72% теоретического.

ЛИТЕРАТУРА

1. Windaus, Opitz, Ber., 44, 1724, 1911.
2. Fargher, Pyma, J. Chem. Soc., 115, 219, 1919.
3. Windaus, Langenbeck, Ber., 56, 683, 1923.
4. Allsebrook, Gulland, Story, J. Chem. Soc., 232, 1942.
5. Brederick, Schuh, Martin, Ber., 83, 201, 1950.
6. Авторское свид. №102033, 10/XII—1955.
7. Кулев Л. П. и Онищук А. Е. Труды химико-металлургического института Зап. Сиб. ФАН СССР, вып. 1,77, 1949.