

СИНТЕЗ НЕКОТОРЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 4(5)-НИТРО - И 4(5)-АМИНОИМИДАЗОЛ - 5- (4) - КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ

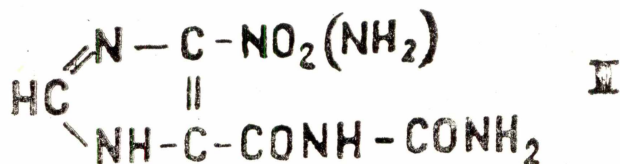
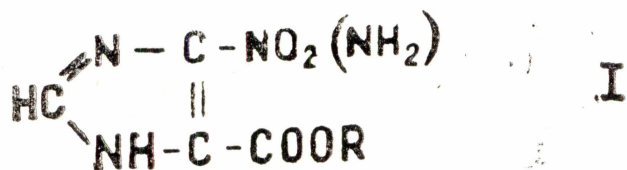
Р. Н. ГИРЕВА, Н. С. ДОБЫЧИНА

(Представлено профессором доктором химических наук Б. В. Троновым)

Производные 4(5)-нитро- и 4(5)-аминоимидазол—5(4)—карбонической кислоты до настоящего времени изучены мало. В литературе описаны метиловый эфир 4(5)—нитро— и 4(5)—аминоимидазол—5(4)—карбонической кислоты [1, 2, 3]. Ряд эфиров нитроимидазолкарбонической кислоты получен Л. П. Кулевым и А. М. Рожковым [4].

Амиды нитро и -аминоимидазолкарбонической кислоты описаны Виндаусом и Лангенбеком [2]. Представляло интерес получить другие производные этих кислот.

В настоящей работе описывается синтез некоторых эфиров (I) и уреидов (II) 4(5)-нитро— и 4(5)-аминоимидазол-5(4)—карбонической кислоты:



Нитроимидазолкарбоническая кислота получалась из технического сульфата оксиметилимидазола по методу, предложенному одним из нас совместно с Л. П. Кулевым [5], а также по несколько измененной методике с применением вместо обычной нитрующей смеси с дымящей азотной кислотой смеси с азотнокислым калием, что позволило немного увеличить выход нитрокислоты. Бензиловый эфир нитроимидазолкарбонической кислоты получался этерификацией бензилового спирта в присутствии бензолсульфокислоты как катализатора. Диэтиламиноэтиловый эфир нитроимидазолкарбонической кислоты получался в среде концентрированной серной кислоты по одному из способов получения новокаина [6]. Для получения диметиламиноэтилового, пара-дифенилового эфиров и уреида нитроимидазолкарбонической кислоты применялся хлорангидрид последней. При этом пара-дифениловый эфир нитроимидазолкарбонической кислоты получался двумя способами: нагреванием смеси пара-оксидифенила, хлорангидрида, насыщенного водного раствора едкого кали в среде четыреххлористого углерода и в среде абсолютного спирта (с безводным едким кали). Последний способ дал лучшие результаты.

Восстановление производных нитроимидазолкарбоновой кислоты проводилось чугунными стружками в растворе электролита и водородом в присутствии никеля Ренея.

Экспериментальная часть

4(5)-нитроимидазол-5(4) — карбоновая кислота (I)

196 г калийной селитры растворяют при энергичном перемешивании в 270 мл концентрированной серной кислоты (уд. веса 1,84), нагретой до 32°. В эту смесь при температуре 39° вводят небольшими порциями при непрерывном перемешивании тщательно высушенный до постоянного веса в вакууме технический сульфат 4(5)-оксиметилимидазола, полученный из 180 г сахара [5]. Если реакционная масса будет загустевать, то следует добавить еще около 50 мл концентрированной серной кислоты. После растворения всего оксиметилимидазола реакционную массу постепенно нагревают в термостате до 45—47° и ведут нитрование при этой температуре в течение 6 часов. Через 12—16 часов содержимое колбы переносят в фарфоровую чашку, смывают колбу 150 мл воды, присоединяя этот раствор к основной массе, накрывают чашку часовым стеклом и нагревают ее на кипящей водяной бане 3—4 часа до прекращения выделения окислов азота. Для полноты реакции к нагретой реакционной массе добавляют еще 10—15 мл азотной кислоты уд. веса 1,4 и нагревают 30—60 минут. Если выделение окислов азота при этом больше не происходит, реакционную массу охлаждают, отсасывают выпавшие неорганические соли и выливают фильтрат в 1 000 мл воды. Разбавленный водой фильтрат нейтрализуют кристаллической содой до слабокислой реакции. Почти тотчас же начинается выпадение кристаллов нитроимидазолкарбоновой кислоты. Для более полного выделения последней смесь оставляют стоять несколько часов. Затем кислоту отфильтровывают, промывают небольшим количеством ледяной воды и высушивают при 50—60°, т. пл. 298—300°. Выход 30—31 г (93,9—97,0%). После перекристаллизации из горячей воды т. пл. 303—305°.

Хлорангидрид 4(5) — нитроимидазол — 5(4) — карбоновой кислоты (II)

14,3 нитроимидазолкарбоновой кислоты растирают в сухой фарфоровой ступке (под тягой) с 19 г пятихлористого фосфора. Реакция начинается почти сразу: смесь слипается в яркожелтую массу, которая при дальнейшем растирании снова затвердевает, превращаясь в светло-желтый порошок. Последний переносят в открытую круглодонную колбу и нагревают на масляной бане при 120—130° до тех пор, пока не прекратится выделение хлорокиси фосфора и хлористого водорода, на что требуется 3—4 часа. Для ускорения реакции следует реакционную массу время от времени перемешивать. Полученный таким образом хлорангидрид нитроимидазолкарбоновой кислоты представляет собой светло-желтый порошок, начинающий разлагаться выше 240°. Выход 14,3 г (90%).

Пара-дифениловый эфир 4(5) — нитроимидазол — 5(4) — карбоновой кислоты (III)

1. Смесь 3,0 г пара-оксидифенила, 1,0 г едкого кали, растворенного в возможно малом количестве воды, 3,3 г хлорангидрида нитроимидазолкарбоновой кислоты и 30—40 мл четыреххлористого углерода нагревают в круглодонной колбе, снабженной обратным холодильником и мешалкой, при 65—70° до исчезновения светло-желтого осадка хлорангидрида, на что требуется около 5 часов.

По охлаждении реакционную смесь отфильтровывают и промывают осадок сначала четыреххлористым углеродом, а затем обрабатывают горячим спиртом для растворения пара-дифенилового эфира. Из спирта при охлаждении выпадает 4,2 г эфира; желтоватые кристаллы, т. пл. 212—214°.

После перекристаллизации из горячего спирта получают 3,4 г (52%) чистого эфира с т. пл. 232—233°.

2. Смесь 2,4 г пара-оксидифенила, 0,78 г едкого кали и 2,64 г хлорангидрида нитроимидазолкарбоновой кислоты в среде абсолютного этилового спирта нагревают до 75—80° при перемешивании в течение 3 часов. После фильтрования и частичной отгонки спирта выпадает эфир в количестве 1,78 г, т. пл. 216—218°. Перекристаллизированный из горячего спирта чистый эфир (1,53 г, выход 63%) — почти бесцветные квадратные пластинки, т. пл. 232—233°. Плохо растворим в обычных органических растворителях. Растворяется в кипящем спирте и ацетоне. В воде не растворяется.

Найдено %: азота 13,70. Вычислено %: азота 13,59.

Бензиловый эфир 4(5)—нитроимидазол—5(4)—карбоновой кислоты (IV)

Смесь 2,25 г калиевой соли бензолсульфокислоты, 1,17 г серной кислоты (уд. веса 1,84) и 2 г нитроимидазолкарбоновой кислоты тщательно перемешивают до образования однородной массы, медленно приливают к ней 20 мл свежеперегнанного бензинового спирта¹⁾ и нагревают на кипящей водяной бане 8 часов в колбе с обратным холодильником. После отделения нижнего водно-кислотного слоя к спиртовому раствору эфира (верхний слой) приливают четыреххлористый углерод (около 350 мл) до прекращения образования белого осадка и оставляют на сутки.

Получают 2,7 г эфира с т. пл. 198°, выход перекристаллизованного из горячего спирта продукта 2,4 г (76,43%), т. пл. 200—201°.

Бензиловый эфир 4(5)—аминоимидазол—5(4)—карбоновой кислоты (V)

2 г бензинового эфира нитроимидазолкарбоновой кислоты тщательно смешивают с избытком цинковой пыли. В смесь медленно при размешивании вводят 24 мл ледяной уксусной кислоты. Масса приобретает темно-фиолетовый цвет, ее фильтруют, осадок на фильтре промывают 10 мл ледяной уксусной кислоты, которую прибавляют к основному фильтрату. Последний кипятят с небольшим количеством животного угля, фильтруют. Из фильтрата прибавлением насыщенного водного раствора пикриновой кислоты осаждают зеленовато-желтый пикрат бензинового эфира аминоимидазолкарбоновой кислоты. Перекристаллизированный из горячей воды желтый пикрат в количестве 1,35 г (выход 37,4%) имеет т. пл. 189—190°.

Найдено %: азота 18,65. Вычислено %: азота 18,83.

Пикрат бензинового эфира аминоимидазолкарбоновой кислоты переводят в хлоргидрат действием соляной кислоты. 1,5 г пикрата, 10 мл дистиллированной воды, 2 мл соляной кислоты (уд. веса 1,19) и 10 мл бензола нагревают в колбе с обратным холодильником на водяной бане при помешивании до полного растворения пикрата и перехода пикриновой кислоты в бензольный слой. Бензол отделяют, водно-кислотный слой обрабатывают еще 3—4 раза бензолом для более полного удаления пикриновой кислоты. Последние следы ее удаляют нагреванием с небольшим количеством животного угля. Фильтруют. Фильтрат упаривают в вакууме. Выход хлоргидрата 0,27 г (38,6%). Сероватые кристаллы, т. пл. 165.

Хорошо растворим в воде, спирте, ацетоне. Легко диазотируется, диазосоединение при сочетании с аммиачным раствором резорцина образует азокраситель темно-бордового цвета.

¹⁾ Бензиловый спирт получался из бензальдегида и формальдегида по методу Давидсона и Бюгерт, упрощенному Смольяниновой и Гуревич [7].

Диметиламиноэтиловый эфир 4(5)—нитроимидазол—5(4)—карбоновой кислоты (VI)

Смесь 7 г хлорангидрида нитроимидазолкарбоновой кислоты с 9 мл свежеперегнанного диметиламиноэтанола нагревают в колбе с обратным холодильником на масляной бане при 120—125° в течение 2 часов. Смолообразную реакцию массу отмывают четыреххлористым углеродом для удаления оставшегося диметиламиноэтанола и обрабатывают 70—80 мл спирта, подкисленного 2—3 мл соляной кислоты (уд. веса 1,19). Тотчас же начинается образование грязновато-желтого кристаллического осадка с т. пл. 210—212°. После нескольких перекристаллизаций из подкисленного спирта получаются белые с перламутровым блеском пластинки хлоргидрата эфира, плавящиеся при 224—225°. Очень хорошо растворим в воде, легко гидролизует. Плохо растворим в спирте, не растворяется в обычных органических растворителях. С пикриновой кислотой образует желтый пикрат.

Найдено %: азота 21,23. Вычислено %: азота 21,17.

Диметиламиноэтиловый эфир 4(5)—аминоимидазол—5(4)—карбоновой кислоты (VII)

4,5 г диметиламиноэтилового эфира нитроимидазолкарбоновой кислоты, 110 мл спирта, 5,5 мл соляной кислоты (уд. веса 1,19) и около 1,2 г катализатора Ренея помещают в круглодонную колбу, снабженную обратным холодильником, трубкой для пропускания водорода и мешалкой, опущенной до дна.

В кипящую смесь при перемешивании в течение 2,5 часов пропускают водород. К красно-коричневой реакционной массе прибавляют небольшое количество воды и насыщенный водный раствор пикриновой кислоты. Выпадает темно-зеленый осадок дипикрата эфира аминокислоты. Перекристаллизованный из воды с углем ярко-желтый кристаллический дипикрат плавится при 234°.

Найдено %: азота 21,45. Вычислено %: азота 21,34.

Дипикрат эфира действием соляной кислоты переводят в хлоргидрат — белые мелкие кристаллы, т. пл. 240—241°. Хорошо растворим в воде и спирте.

Диэтиламиноэтиловый эфир 4(5)—нитроимидазол—5(4)—карбоновой кислоты (VIII)

1. Получение сульфата диэтиламиноэтанола. Смесь 4,2 мл свежеперегнанного диэтиламиноэтанола и 10 мл раствора серной кислоты (1:3) упаривают на водяной бане до конденсации сиропа и выдерживают в течение суток в эксикаторе над серной кислотой.

2. Получение эфира. В смесь 5 г нитроимидазолкарбоновой кислоты и 12 г серной кислоты (уд. веса 1,84), нагретую до 130° на масляной бане, при постоянном перемешивании медленно приливают сиропобразную сернокислую соль диэтиламиноэтанола. Нагревание при 130—135° продолжают в течение 10 часов. Густую темно-бурую жидкость выливают в ледяную воду. Почти тотчас же из раствора начинает выделяться осадок желтоватого цвета, представляющий собой загрязненную нитроимидазолкарбоновую кислоту. Ее отфильтровывают (2,17 г т. пл. 294—296°), фильтрат обрабатывают насыщенным водным раствором хлористого бария до полноты осаждения сульфата бария (избытка хлористого бария быть не должно). Сернокислый барий отфильтровывают, тщательно промывают водой, подкисленной соляной кислотой. Фильтрат и промывание воды подвергают перегонке под вакуумом при 25—30°. Остаток — сиропобразную желтую жидкость выливают в кристаллизатор. Очень быстро выделяется еще некоторое количество чистой нитроимидазолкарбо-

вой кислоты (1,5 г) и затем из маточника постепенно начинают выделяться белые слипающиеся кристаллы эфира, которые отфильтровывают по мере образования (всего в количестве 1,5 г), т. пл. 110 — 135°. После нескольких перекристаллизаций из подкисленного соляной кислотой спирта—белые блестящие пластинки с т. пл. 193 — 194°. Очень хорошо растворим в воде, хуже в спирте, легко гидролизует. Нерастворим в других органических растворителях.

Найдено %: азота 18,91. Вычислено %: азота 19,14.

Хлоргидрат эфира в водном растворе образует с насыщенным водным раствором пикриновой кислоты зеленовато-желтый кристаллический пикрат, т. пл. 165 — 167°.

Найдено %: азота 20,08. Вычислено %: азота 20,20.

**Уреид 4(5) — нитроимидазол — 5(4) — карбоновой
кислоты (IX)**

Тщательно приготовленную смесь из 4 г хлорангидрида нитроимидазолкарбоновой кислоты и 4 г высушенной до постоянного веса мочевины в колбе с обратным холодильником нагревают на масляной бане при 145°. Через 10—15 минут после начала нагревания вся реакционная масса превращается в темно-коричневую жидкость и начинается энергичная реакция, сопровождающаяся выделением хлористого водорода. Через 7 часов темно-коричневый плав 3—4 раза обрабатывают водой (по 100 мл) при нагревании, причем значительная часть плава переходит в раствор, его фильтруют горячим. Из соединенных вместе фильтратов при охлаждении медленно выделяются светло-коричневые кристаллы в количестве 2,4 г (выход 53%), т. пл. 270 — 272° (с разложением).

После перекристаллизации из кипящей воды с животным углем светло-желтые блестящие кристаллы уреида плавятся при 275 — 276° (с разложением). Плохо растворим в холодной воде, растворим в горячей воде и спирте.

Найдено %: азота 35,21. Вычислено %: азота 35,17.

Уреид 4(5) — аминиоимидазол — 5(4) — карбоновой кислоты (X)

5 г обезжиренных чугуновых стружек кипятят в течение 10 минут с разбавленным раствором соляной кислоты (35 мл воды и 0,5 мл соляной кислоты уд. в. 1,19). В полученный раствор электролита при энергичном перемешивании и нагревании на кипящей водяной бане вносят постепенно 2 г уреида нитроимидазолкарбоновой кислоты. Восстановление ведут в течение 1 часа. Горячий темно-бордовый раствор отфильтровывают от шлама. Шлам обрабатывают 3 — 4 раза подкисленной водой при нагревании и энергичном перемешивании в течение 15 — 20 минут. Фильтрат и промывные воды обесцвечивают кипячением с животным углем. По охлаждении выделяются белые блестящие иголочки хлоргидрата уреида, т. пл. 272° (с разл.). После перекристаллизации из горячей воды т. пл. 283° (с разл.). Выход 0,71 г (34,5%). Растворяется в горячей воде и спирте.

Найдено %: азота 34,36. Вычислено %: 34,06.

ЛИТЕРАТУРА

1. K. Hofmann, The Chemistry of Heterocyclic Compounds, part 1, Imidasole and Its Derivatives. New York, 180, 1953.
 2. A. Windaus u Langenbeck, Ber. 56, 683, 1923.
 3. Cook A. H., Davis A. C., Sir Jau Heilbrok u G. H. Thomas, J. Chem. Soc., 1071, 1949.
 4. Кулев Л. П. и Рожков А. М. ЖОХ, 27, 1389, 1957.
 5. Кулев Л. П. и Гирева Р. Н. ЖПХ., 30, 118, 1957.
 6. Беркенгейм А. М., Практикум по синтетическим лекарственным и душистым веществам и фотоматериалам, Москва—Ленинград. 67, 1942.
 7. Исагулянц В. И. Синтетические душистые вещества, Ереван, 187, 1947.
-