

О. С. Ельцов, В. С. Мокрушин

**РЕАКЦИЯ 4,5-ДИНИТРОИМИДАЗОЛА С ЭТИЛЕНДИАМИНОМ
И НЕКОТОРЫЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ ПОЛУЧЕННОГО
5-(2-АМИНОЭТИЛАМИНО)-4-НИТРО-1Н-ИМИДАЗОЛА**

Взаимодействием 4,5-динитроимидазола с этилендиамином осуществлено замещение нитрогруппы в положении 5 с образованием 5-(2-аминоэтиламино)-4-нитро-1Н-имидазола. Изучены реакции ацилирования данного соединения; получено новое бициклическое производное имидазола, содержащее бензтиазольный фрагмент.

Ключевые слова: бензотиазол, бифункциональные амины, динитроимидазол, имидазоллиптиоуреиды, нитрогруппа, этилендиамин, ацилирование.

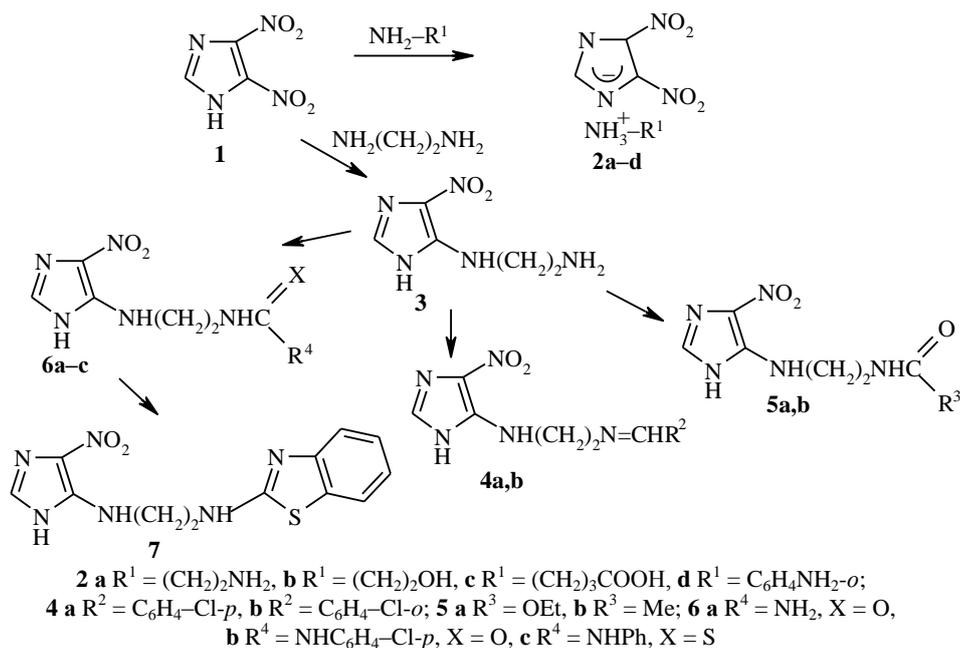
Известно, что нитрогруппа в положении 5 4,5-динитроимидазола (**1**) обладает высокой подвижностью и при действии на него нуклеофилов, таких как галогенид-ионы, алифатические амины, СН-активные соединения, сульфид и сульфит натрия легко замещается с образованием соответствующих 5-замещенных 4-нитроимидазолов [1].

Целью данной работы являлось изучение взаимодействия имидазола **1** с этилендиамином, а также реакций полученного аминопроизводного с ацилирующими агентами и альдегидами, в результате которых можно было ожидать образования пяти-, шести- или семичленных гетероциклов либо продуктов линейного строения.

При проведении реакции имидазола **1** с этилендиамином в условиях, аналогичных описанным ранее [1], удалось выделить соединение **2a** – соль динитроимидазола **1** и амина. Строение ее было подтверждено данными спектроскопии ЯМР ^1H (табл. 1) и наличием в ее масс-спектре пика молекулярного иона 158. Замещение нитрогруппы в имидазоле **1** было осуществлено в более жестких условиях – в результате взаимодействия последнего с этилендиамином, используемым в качестве растворителя, при 60 °С. Строение полученного 5-(2-аминоэтиламино)-4-нитро-1Н-имидазола (**3**) подтверждено данными спектроскопии ЯМР ^1H (табл. 1) и наличием в его масс-спектре пика молекулярного иона 171.

Для доказательства наличия свободной β -аминогруппы в соединении **3** оно было введено в реакцию с ароматическими альдегидами в уксусной кислоте. В результате были выделены основания Шиффа **4a,b**, строение которых доказано с помощью спектроскопии ЯМР ^1H , а их индивидуальность подтверждена данными элементного анализа (табл. 1, 2).

При взаимодействии имидазоллиэтилендиамина **3** с этиловым эфиром хлоругольной кислоты и с уксусным ангидридом можно было ожидать получения производных имидазоллиэтилендиамина, имидазолли-5-имидазолина, либо продуктов ацилирования аминогруппы этилендиаминового



фрагмента молекулы. В результате реакции выделены только N-ацилпроизводные (**5a,b**), строение которых доказано с помощью спектроскопии ЯМР ¹H. Так, в спектре ЯМР ¹H соединения **5a** присутствуют два уширенных однопротонных синглета групп NH и сигналы этильной группы в виде квартета и триплета при 3.96 и 1.14 м. д. (табл. 1). Соответственно в спектре ЯМР ¹H соединения **5b** наблюдаются уширенный синглет про-тонов NH имидазольного кольца при 12.19 м. д., сигналы протонов групп NH фрагмента этилендиамина в виде двух триплетов при 7.99 и 7.72 м. д. за счет их расщепления на соседних протонах группы -CH₂CH₂- и трехпротонный синглет ацетильного фрагмента при 1.92 м. д. (табл. 1). При попытках циклизации соединений **5a,b** в присутствии 1% спиртового раствора KOH, алкоголятов щелочных металлов, хлорокиси фосфора и концентрированной серной кислоты наблюдалось осмоление реакционной массы и образование множества хроматографически неразделимых продуктов.

В реакциях имидазола **3** с изоцианатом натрия, *n*-хлорфенилизоцианатом и фенилизотиоцианатом были выделены лишь продукты линейного строения – 4-нитроимидазолил-5-уреидо- и -5-тиоуреидо-производные (**6a-c**). Спектры ЯМР ¹H соединений **6b,c** содержат сигналы ароматических протонов и синглеты NHA_г протонов, а сигналы групп NH фрагмента этилендиамина накладываются друг на друга, образуя двухпротонный уширенный синглет при 7.95 м. д. (табл. 1).

Из литературных данных известны примеры окислительной циклизации тиамидов [2] и имидазолилтиоуреидов [3]. Можно было ожидать, что при обработке бромом соединения **6c** циклизация пойдет с участием либо одного из атомов азота, либо бензольного кольца заместителя (синтез бензтиазолов по Гугершоффу) [4]. При проведении реакции в ледяной уксусной кислоте было выделено и охарактеризовано индивидуальное соединение. Наличие в его спектре ЯМР ¹H мультиплета только

Спектры ЯМР ^1H синтезированных соединений

Соединение	Химические сдвиги, δ , м. д., КССВ, J (Гц)
2a	6.93 (1H, с, 2-H); 5.18 (5H, уш. с, NH_3^+ , NH_2); 2.78 (4H, с, CH_2CH_2)
2b	7.60 (3H, уш. с, NH_3^+); 6.94 (1H, с, 2-H); 3.52 (2H, т, $J = 4.91$, CH_2); 2.80 (2H, т, $J = 4.91$, CH_2)
2c	8.28 (3H, уш. с, NH_3^+); 6.94 (1H, с, 2-H); 2.80 (2H, т, $J = 7.00$, CH_2); 2.33 (2H, т, $J = 7.28$, CH_2); 1.62 (2H, д. т, $J_1 = 7.28$, $J_2 = 7.00$, CH_2)
2d	9.28 (5H, уш. с, NH_3^+ , NH_2); 7.80 (4H, м, $\text{H}_{\text{аром}}$); 7.07 (1H, с, 2-H)
3	12.25 (1H, уш. с, NH); 7.31 (1H, уш. с, NH); 6.94 (1H, с, 2-H); 5.39 (2H, уш. с, NH_2); 3.49 (2H, м, CH_2); 2.99 (2H, т, $J = 5.99$, CH_2)
4a	12.15 (1H, с, NH); 8.85 (1H, с, CH); 7.93–7.49 (4H, м, $\text{H}_{\text{аром}}$); 7.70 (1H, т, $J = 5.95$, NH); 7.43 (1H, с, 2-H); 3.92 (2H, т, $J = 5.80$, CH_2); 3.72 (2H, д. т, $J_1 = 5.95$, $J_2 = 5.80$, CH_2)
4b	12.05 (1H, с, NH); 8.66 (1H, с, CH); 7.88–7.39 (4H, м, $\text{H}_{\text{аром}}$); 7.75 (1H, т, $J = 5.91$, NH); 7.36 (1H, с, 2-H); 3.89 (2H, т, $J = 5.79$, CH_2); 3.68 (2H, д. т, $J_1 = 5.91$, $J_2 = 5.79$, CH_2)
5a	12.20 (1H, уш. с, NH); 7.72 (1H, с, 2-H); 7.48 (1H, уш. с, NH); 7.16 (1H, уш. с, NH); 3.96 (2H, к, $J = 7.02$, CH_2); 3.46–3.20 (4H, м, CH_2CH_2); 1.14 (3H, т, $J = 7.02$, CH_3)
5b	12.19 (1H, с, NH); 7.99 (1H, т, $J = 5.17$, NH); 7.72 (1H, т, $J = 5.82$, NH); 7.47 (1H, с, 2-H); 3.43 (2H, д. т, $J_1 = 5.17$, $J_2 = 7.33$, CH_2); 3.28 (2H, д. т, $J_1 = 5.82$, $J_2 = 7.33$, CH_2); 1.92 (3H, с, CH_3)
6a	12.21 (1H, уш. с, NH); 7.70 (1H, т, $J = 6.21$, NH); 7.36 (1H, с, 2-H); 6.13 (1H, т, $J = 5.30$, NH); 5.56 (2H, с, NH_2); 3.41 (2H, д. т, $J_1 = 6.21$, $J_2 = 6.04$, CH_2); 3.21 (2H, д. т, $J_1 = 5.30$, $J_2 = 6.04$, CH_2)
6b	12.10 (1H, уш. с, NH); 8.67 (1H, с, NH); 7.76 (1H, т, $J = 5.36$, NH); 7.49–7.22 (4H, м, $\text{H}_{\text{аром}}$); 7.39 (1H, с, 2-H); 6.30 (1H, т, $J = 5.68$, NH); 3.45 (2H, д. т, $J_1 = 5.68$, $J_2 = 6.00$, CH_2); 3.35 (2H, д. т, $J_1 = 5.36$, $J_2 = 5.99$, CH_2)
6c	12.22 (1H, уш. с, NH); 9.56 (1H, с, NH); 7.95 (2H, уш. с, 2NH); 7.46 (1H, с, 2-H); 7.37–7.08 (5H, м, C_6H_5); 3.76 (2H, м, CH_2); 3.59 (2H, м, CH_2)
7	12.23 (1H, с, NH); 8.83 (1H, уш. с, NH); 7.93 (1H, уш. с, NH); 7.76–7.09 (4H, м, $\text{H}_{\text{аром}}$); 7.53 (1H, с, 2-H); 3.66 (4H, м, CH_2CH_2)

четырёх ароматических протонов в области 7.76–7.09 м. д. и пика молекулярного иона 304 в масс-спектре позволило приписать полученному соединению структуру бензтиазола **7**.

Таким образом, при взаимодействии соединения **3** с ацилирующими агентами наблюдалось образование лишь линейных производных, продуктов же циклизации с участием атомов азота обнаружить не удалось. Для проверки найденных особенностей поведения имидазола **3** нами была предпринята попытка получения других нитроаминоимидазолов реакцией замещения нитрогруппы соединения **1** бифункциональными аминами. В качестве последних были выбраны этаноламин, γ -аминомасляная кислота и *o*-фенилендиамин. При взаимодействии динитроимидазола **1** с этими соединениями были выделены лишь их соли **2b–d**, о чем свидетельствуют молекулярные пики 158 в масс-спектрах этих соединений, соответствующие молекулярной массе 4,5-динитроимидазола. В спектрах ЯМР ^1H продуктов реакции динитроимидазола **1** с бифункциональными аминами наблюдаются сигналы протонов вводимых аминов, и в то же время отсутствуют сигналы протонов NH имидазольного кольца. В отличие от реакции с этилендиамином, проведение реакций имидазола **1** с указанными выше бифункциональными аминами при нагревании в интервале 60–90 °C приводило к осмолению реакционной массы, которая содержала лишь смесь продуктов с близкой хроматографической подвижностью, вследствие чего выделить индивидуальные соединения не удалось.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H измерены на приборе Bruker WM-250 (250 МГц) в растворе DMCO-d_6 , внутренний стандарт ТМС. Контроль за ходом реакции и индивидуальностью полученных веществ осуществляли методом ТСХ на пластинках Sorbfil UV-254 в системе бутанол–уксусная кислота–вода, 1:2:1. Масс-спектры зарегистрированы на приборе Varian MAT-311A, ускоряющее напряжение 3 кВ, энергия ионизации 70 эВ. Температуры плавления не скорректированы. Характеристики синтезированных соединений приведены в табл. 1 и 2.

2'-Аминоэтиламмониевая соль 4,5-динитро-1Н-имидазола (2а). К раствору 1 г (6.3 ммоль) динитроимидазола **1** в 15 мл этанола добавляют 1.27 мл (18.99 ммоль) этилендиамина и реакционную смесь выдерживают при комнатной температуре 15 мин. Выпавший осадок соли динитроимидазола отфильтровывают, промывают на фильтре 5 мл этанола, сушат. Получают 1.28 г соли **2а**.

2'-Гидроксиэтиламмониевую соль 4,5-динитро-1Н-имидазола (2б) получают аналогично соединению **2а**.

3'-Карбокси-*n*-пропиламмониевую соль 4,5-динитро-1Н-имидазола (2с) получают аналогично соединению **2а**.

2'-Аминофениламмониевая соль 4,5-динитро-1Н-имидазола (2д). К раствору 1 г (6.33 ммоль) динитроимидазола **1** в 7 мл масляной кислоты приливают 2.05 г (18.99 ммоль) *o*-фенилендиамина и выдерживают смесь 4 ч при температуре 100 °С. Реакционную массу выливают в лед, образовавшийся осадок соли **2д** отфильтровывают, кристаллизуют из этанола, сушат. Выход соли **2д** 0.86 г.

5-(2-Аминоэтиламино)-4-нитро-1Н-имидазол (3). К 1 г (6.33 ммоль) динитроимидазола **1** добавляют 2.53 мл (37.98 ммоль) этилендиамина и выдерживают реакционную смесь 4 ч при температуре 60 °С. Смесь разбавляют этанолом, охлаждают. Осадок отфильтровывают, промывают на фильтре этанолом, сушат, получают 0.46 г соединения **3**.

Т а б л и ц а 2

Характеристики синтезированных соединений

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °С	Выход, %
		С	Н	N		
2а	$\text{C}_3\text{H}_2\text{N}_4\text{O}_4 \cdot \text{C}_2\text{H}_8\text{N}_2$	<u>27.78</u>	<u>4.81</u>	<u>38.70</u>	199–201	93
		27.52	4.59	38.53		
2б	$\text{C}_3\text{H}_2\text{N}_4\text{O}_4 \cdot \text{C}_2\text{H}_7\text{NO}$	<u>27.76</u>	<u>4.38</u>	<u>31.80</u>	191–193	75
		27.39	4.11	31.96		
2с	$\text{C}_3\text{H}_2\text{N}_4\text{O}_4 \cdot \text{C}_4\text{H}_9\text{NO}_2$	<u>32.42</u>	<u>4.51</u>	<u>26.59</u>	162–164	80
		32.18	4.21	26.82		
2д	$\text{C}_3\text{H}_2\text{N}_4\text{O}_4 \cdot \text{C}_6\text{H}_8\text{N}_2$	<u>40.80</u>	<u>3.52</u>	<u>31.80</u>	220–222	51
		40.60	3.76	31.58		
3	$\text{C}_5\text{H}_9\text{N}_5\text{O}_2$	<u>35.39</u>	<u>4.94</u>	<u>40.62</u>	121–120	43
		35.08	5.26	40.93		
4а	$\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{ClN}_5\text{O}_2$	<u>49.31</u>	<u>4.28</u>	<u>23.74</u>	160–161	65
		49.06	4.09	23.85		
4б	$\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{ClN}_5\text{O}_2$	<u>48.89</u>	<u>3.94</u>	<u>24.25</u>	148–150	61
		49.06	4.09	23.85		
5а	$\text{C}_8\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O}_4$	<u>39.78</u>	<u>5.66</u>	<u>29.02</u>	179–181	59
		39.51	5.35	28.81		
5б	$\text{C}_7\text{H}_{11}\text{N}_5\text{O}_3$	<u>39.24</u>	<u>5.46</u>	<u>33.08</u>	190–192	82
		39.44	5.16	32.86		
6а	$\text{C}_6\text{H}_{10}\text{N}_6\text{O}_3$	<u>33.99</u>	<u>5.00</u>	<u>39.51</u>	184–186	61
		33.64	4.67	39.25		
6б	$\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{ClN}_6\text{O}_3$	<u>44.66</u>	<u>4.22</u>	<u>25.73</u>	229–231	55
		44.37	4.01	25.88		
6с	$\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}$	<u>47.46</u>	<u>4.34</u>	<u>27.77</u>	210–212	75
		47.06	4.58	27.45		
7	$\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}$	<u>47.21</u>	<u>4.12</u>	<u>28.01</u>	228–229	48
		47.37	3.95	27.63		

4-Нитро-5-[2-(4-хлорбензилиден)аминоэтиламино]-1Н-имидазол (4a). К раствору 0.2 г (1.17 ммоль) соединения **3** в смеси 5 мл этанола и 2 мл уксусной кислоты добавляют 0.18 г (1.28 ммоль) 4-хлорбензальдегида. Раствор кипятят 3 ч 30 мин, охлаждают. Выпавший осадок соединения **4a** отфильтровывают, кристаллизуют из 70% водного этанола, сушат, выход 0.22 г.

4-Нитро-5-[2-(2-хлорбензилиден)аминоэтиламино]-1Н-имидазол (4b) получают аналогично соединению **4a**.

4-Нитро-5-(2-этоксикарбониламиноэтиламино)-1Н-имидазол (5a). К суспензии 0.2 г (1.17 ммоль) соединения **3** в 2 мл ДМФА при 5 °С добавляют порциями 0.12 мл (1.28 ммоль) этилового эфира хлоругольной кислоты и 0.18 мл (1.28 ммоль) триэтиламина и выдерживают полученный раствор 30 мин. Растворитель упаривают досуха, остаток кристаллизуют из 70% водного этанола, сушат. Получают 0.21 г соединения **5a**.

5-(2-Ацетиламиноэтиламино)-4-нитро-1Н-имидазол (5b). Выдерживают 30 мин при комнатной температуре раствор 0.2 г (1.17 ммоль) соединения **3** в 4 мл уксусного ангидрида. Выпавший осадок соединения **5b** отфильтровывают, промывают на фильтре этанолом, сушат. Выход 0.20 г.

5-(2-Аминокарбониламиноэтиламино)-4-нитро-1Н-имидазол (6a). К раствору 0.2 г (1.17 ммоль) соединения **3** в смеси 5 мл этанола и 2 мл уксусной кислоты добавляют 0.1 г (1.28 ммоль) изоцианата калия. Раствор кипятят 3 ч 30 мин, охлаждают. Выпавший осадок соединения **6a** отфильтровывают, кристаллизуют из 70% водного этанола, сушат. Выход 0.15 г.

4-Нитро-5-[2-(4-хлорфенил)аминокарбониламиноэтиламино]-1Н-имидазол (6b). К раствору 0.19 г (1.28 ммоль) *l*-хлорфенилизотицианата в 15 мл хлороформа добавляют 0.2 г (1.17 ммоль) соединения **3** и 0.1 мл уксусной кислоты. Полученную суспензию кипятят 2 ч, охлаждают, осадок имидазола **6b** отфильтровывают, кристаллизуют из 70% водного этанола и сушат. Выход 0.21 г.

4-Нитро-5-(2-фениламинотиокарбониламиноэтиламино)-1Н-имидазол (6c). К раствору 0.2 г (1.17 ммоль) соединения **3** в смеси 5 мл этанола и 2 мл уксусной кислоты добавляют 0.15 мл (1.28 ммоль) фенилизотицианата. Раствор кипятят 4 ч 30 мин, охлаждают. Выпавший осадок имидазола **6c** отфильтровывают, кристаллизуют из 70% водного этанола, сушат. Выход имидазола **6c** 0.26 г.

5-(2-Бензотиазол-2-иламиноэтиламино)-4-нитро-1Н-имидазол (7). К раствору 0.2 г (0.65 ммоль) соединения **6c** в 10 мл уксусной кислоты при 70 °С добавляют 0.09 г (1.96 ммоль) брома и выдерживают при этой температуре 30 мин. Реакционную смесь охлаждают, выпавший осадок имидазола **7** отфильтровывают, кристаллизуют из этанола и сушат. Выход 0.09 г.

Авторы благодарят за финансовую поддержку Российский фонд фундаментальных исследований (грант № 98-03-33044a).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. В. С. Мокрушин, Н. А. Беляев, М. Ю. Колобов, А. Н. Федотов, *ХТС*, 808 (1983).
2. K. Gewald, U. Hain, *J. prakt. Chem.*, **317**, 329 (1975).
3. Y. Wang, P. R. Lowe, W. Thomson, J. Clark, M. F. G. Stevens, *Chem. Commun.*, 363 (1997).
4. *Гетероциклические соединения*, под ред. Р. Эльдерфилда, Изд-во иностр. лит., Москва, 1961, **5**, 413.

Уральский государственный технический
университет, Екатеринбург 620002,
Россия
e-mail: eltsov@hfu.ustu.ru

Поступило в редакцию 03.02.2000