

7. Tolmachev A.V., Tverdokhlebov A.P., Andrushko M.M. // Synthesis. -2006. -№ 9. -P. 1433—1436.  
8. Brown C.F. // Chem. Rev. -1961. -61. -P. 463—521.

9. Shiva P. Singh, Surendra S. Parmar, Krishna Raman, Virgil I. Steinbrg. // Ibid. -1981. -81. -P. 175—203.

ГВУЗ “Український державний хіміко-технологічний університет”, Дніпропетровськ

Поступила 04.07.2011

УДК 547.781.4 + 547.783 + 547.298.1

В.О. Черноус, А.М. Грозав, М.В. Вовк

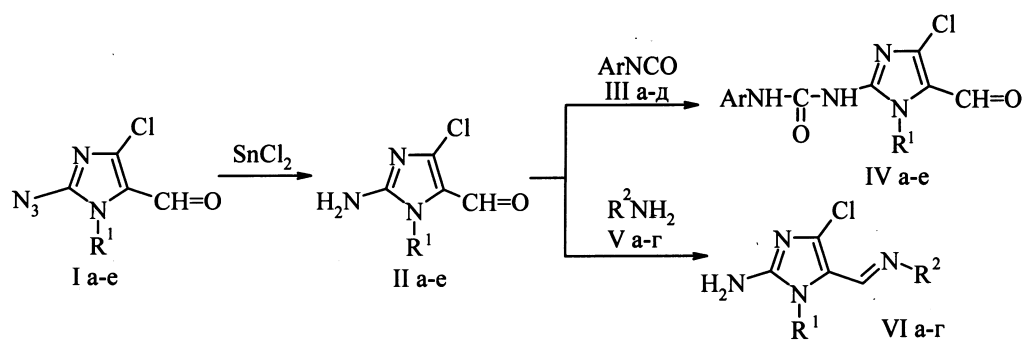
## СИНТЕЗ ТА ДЕЯКІ ПЕРЕТВОРЕННЯ 2-АМІНО-4-ХЛОРО-1H-5-ФОРМІЛІМІДАЗОЛІВ

Відновленням 2-азидо-4-хлоро-1H-5-формілімідазолів дихлоридом олова синтезовані 2-аміно-4-хлоро-1H-5-формілімідазоли, які були використані для отримання відповідних N-(2-імідазоліл)-N'-арилсечовин та N-(5-імідазоліл)метиленамінів.

*ВСТУП.* Поліфункціональні імідазоли є важливими синтетичними темплатами для раціонального дизайну нових біоактивних систем [1—3]. Особливого значення серед них набувають сполуки, які містять у своїй структурі відмінні за електронними параметрами замісники, наприклад, аміно- та альдегідну групи. Зокрема, відносно доступні 2-аміно-4-формілімідазоли використовуються для одержання ряду природних алкалоїдів, виділених із морепродуктів [4]. В той же час їх 5-формілізаміщені аналоги описані тільки для похідних імідазолу із діалкіламіногрупою в положенні 2 гетероциклу [5, 6]. В цьому ключі, з урахуванням синтетичного та фармакологічного потенціалу похідних 4-хлоро-5-формілімідазолів [7—9],

видається доцільним пошук нових представників такого типу сполук, додатково функціоналізованих у положенні 2 первинною аміногрупою.

*ЕКСПЕРИМЕНТ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТИВ.* Базовими сполуками для вирішення поставленої цілі були обрані нещодавно [6] синтезовані нами 2-азидо-4-хлоро-5-формілімідазоли (I а–е). Показано, що при дії дихлориду олова вони селективно, не зачіпаючи альдегідної групи, відновлюються до 2-аміно-4-хлоро-5-формілімідазолів (II а–д) (табл. 1). В їх ЯМР <sup>1</sup>H спектрах (табл. 2) присутні синглети протонів груп NH<sub>2</sub> (6.71—6.96 м.ч.) та CH=O (9.25—9.30 м.ч.). Остання в спектрах ЯМР <sup>13</sup>C прописується синглетом у діапазоні 172.28—172.52 м.ч.



I, II: R<sup>1</sup> = Me (а), Ph (б), 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (в), 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (г), 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (д), 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (е); III: Ar = Ph (а), 3-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (б), 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (в), 3-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (г), 4-*mpem*-Bu-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (г); IV: R<sup>1</sup> = Ph, Ar = 3-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (а), 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (б); R<sup>1</sup> = 4-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (в), 4-*mpem*-Bu-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (г); R<sup>1</sup> = 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, Ar = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (д), 3-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (е); V: R<sup>2</sup> = Me (а), (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O (б), 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (в), 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (г); VI: R<sup>1</sup> = Ph, R<sup>2</sup> = Me (а), R<sup>2</sup> = CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O (б); R<sup>1</sup> = 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>2</sup> = 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (г); R<sup>1</sup> = 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>2</sup> = 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (в).

© В.О. Черноус, А.М. Грозав, М.В. Вовк, 2011

Т а б л и ц я 1

**2-Аміно-4-хлоро-1R<sup>1</sup>-1H-імідазол-5-карбальдегіди (II а–е), N-(1-арил-5-форміл-4-хлоро-1H-імідазо-2-іл)-N'-арилсечовини (IV а–е) та N-[(1-R<sup>1</sup>-4-хлоро-1H-імідазол-5-іл)метилен]алкіл(арил)аміни (VI а–д)**

Сполука	Вихід, %	T <sub>топл</sub> , °C	Формула	Знайдено Розраховано, %			[M+1] <sup>+</sup>
				C	H	N	
II а	60	192–194	C <sub>5</sub> H <sub>6</sub> ClN <sub>3</sub> O	37.32	3.58	26.02	160
				37.63	3.79	26.33	
б	72	175–177	C <sub>10</sub> H <sub>8</sub> ClN <sub>3</sub> O	54.02	3.58	18.77	222
				54.19	3.64	18.96	
в	60	152–154	C <sub>10</sub> H <sub>7</sub> FCIN <sub>3</sub> O	50.34	2.90	17.50	240
				50.12	2.94	17.53	
г	61	155–157	C <sub>10</sub> H <sub>7</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O	46.62	2.63	16.22	257
				46.90	2.76	16.41	
д	63	144–146	C <sub>11</sub> H <sub>10</sub> ClN <sub>3</sub> O	55.86	4.28	17.62	236
				56.06	4.43	17.83	
е	67	168–170	C <sub>11</sub> H <sub>10</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	52.76	3.93	16.62	252
				52.50	4.01	16.70	
IV а	71	211–213	C <sub>17</sub> H <sub>12</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	54.18	3.07	15.16	376
				54.42	3.22	14.93	
б	65	198–200	C <sub>17</sub> H <sub>12</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	54.57	3.32	15.05	376
				54.42	3.22	14.93	
в	73	218–220	C <sub>17</sub> H <sub>12</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	54.59	3.14	14.74	376
				54.42	3.22	14.93	
г	74	202–204	C <sub>21</sub> H <sub>20</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	58.57	4.53	12.84	432
				58.48	4.67	12.99	
д	63	196–197	C <sub>18</sub> H <sub>14</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	55.32	3.57	14.33	390
				55.54	3.63	14.39	
е	71	211–213	C <sub>19</sub> H <sub>17</sub> ClN <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	61.57	4.50	15.39	369
				61.88	4.65	15.19	
VI а	75	122–124	C <sub>11</sub> H <sub>11</sub> ClN <sub>4</sub>	56.15	4.68	23.94	235
				56.30	4.72	23.87	
б	64	170–172	C <sub>16</sub> H <sub>20</sub> ClN <sub>5</sub> O	57.34	5.97	20.89	334
				57.57	6.04	20.98	
в	70	145–147	C <sub>17</sub> H <sub>14</sub> ClFN <sub>4</sub>	62.37	4.17	17.17	329
				62.11	4.29	17.04	
г	68	139–141	C <sub>17</sub> H <sub>14</sub> ClFN <sub>4</sub> O	59.14	3.97	16.49	345
				59.22	4.09	16.25	

Встановлено, що наявність у положеннях 4 та 5 імідазолів II двох сильних акцепторів зменшує основність аміногрупи в положенні 2 до такої міри, що типові електрофільні реагенти (оцтовий ангідрид, хлорангідриди карбонових кислот, ізотіоціанати) навіть у жорстких умовах не схильні до її ацилювання. Натомість, взаємодія більш високоелектрофільних арилізоціанатів (III а–д) із імід-

азолами II б–г у киплячому ацетонітрилі приводить до N-імідазол-N'-арилсечовин (IV а–е) з виходами 63–75 % (табл. 1, 2).

У свою чергу аміногрупа в положенні 2 імідазольного циклу значно понижує електрофільний характер альдегідної групи і вона не реагує з СН-кислотами в умовах основного каталізу. Разом з тим, при дії сильноосновних N-нуклеофілів, якими є первинні аміни (V а–г), відносно легко перебігає реакція за її участю з утворенням з виходами 70–75 % азометинів (VI а–г), структура яких узгоджується з їх спектральними характеристиками (табл. 1, 2; схема).

ІЧ-спектри сполук записані на приладі UR-20 в таблетках КВг. Спектри ЯМР <sup>1</sup>H та <sup>13</sup>C в ДМСО-*d*<sub>6</sub> виміряні на приладі Bruker Avance DRX-500 (500.13, 125.75 МГц відповідно), внутрішній стандарт – ТМС. Хроматомас-спектри одержані на приладі PE SC-XAPI 150EX, детектори UV (250 нм) та ELSOJ.

*2-Аміно-4-хлоро-1-R<sup>1</sup>-1H-імідазол-5-карбальдегіди (II а–е)*. До розчину 1 ммоль аміну (I а–е) у 20 мл етанолу при перемішуванні та охолодженні додавали 3.39 г (1.5 ммоль) дихлориду олова дигідрату, а через 30 хв додавали по краплях охолоджений 25%-й розчин гідроксиду натрію до сильнолужної реакції. Утворений осад відфільтрували і кристалізували з етанолу.

*N-(1-R<sup>1</sup>-5-форміл-4-хлоро-1H-імідазо-2-іл)-N'-арилсечовини (IV а–е)*. До розчину 1 ммоль 2-аміно-5-формілімідазолу (II б–д) у 20 мл ацетонітрилу додавали 1.2 ммоль ізоціанату (III а–д) і нагрівали при кип'ятінні впродовж 2 год. Утворений осад відфільтрували і кристалізували з етанолу.

*N-[(1-R<sup>1</sup>-4-хлоро-1H-імідазол-5-іл)метилен]алкіл(арил)аміни (VI а–г)*. До розчину 1 ммоль 2-аміно-5-формілімідазолу (II б,в,е) у 10 мл етанолу додавали 1.2 ммоль аміну (V а–г), кип'ятили 15 хв і додавали 10 мл води. Осад, що випав при охолодженні, відфільтрували і кристалізували з етанолу.

Т а б л и ц я 2

## Спектральні характеристики сполук II а–е, IV а–е, VI а–г

Сполука	ІЧ-спектр, $\nu$ , $\text{cm}^{-1}$	Спектри ЯМР $^1\text{H}$ та $^{13}\text{C}$ , $\delta$ , м.ч, $J$ , Гц
II а	1695 (CH=O), 3370 (NH <sub>2</sub> )	$^1\text{H}$ : 3.56 с (3H, CH <sub>3</sub> N), 6.96 с (2H, NH <sub>2</sub> ), 9.30 с (1H, CH=O) $^{13}\text{C}$ : 30.50 (CH <sub>3</sub> N), 120.37 (C <sup>5</sup> ), 143.04 (C <sup>2</sup> ), 153.69 (C <sup>4</sup> ), 173.52 (CH=O)
б	1690 (CH=O), 3375 (NH <sub>2</sub> )	$^1\text{H}$ : 6.71 с (2H, NH <sub>2</sub> ), 7.32–7.50 м (5H <sub>аром</sub> ), 9.27 с (1H, CH=O) $^{13}\text{C}$ : 126.06 (C <sup>5</sup> ), 127.12, 128.68, 129.24, 134.22 (C <sub>аром</sub> ), 143.37 (C <sup>2</sup> ), 151.17 (C <sup>4</sup> ), 172.38 (CH=O)
в	1695 (CH=O), 3360 (NH <sub>2</sub> )	$^1\text{H}$ : 6.84 с (2H, NH <sub>2</sub> ), 7.31–7.45 м (4H <sub>аром</sub> ), 9.27 с (1H, CH=O) $^{13}\text{C}$ : 122.02 (C <sup>5</sup> ), 127.33, 129.25, 133.45 (C <sub>аром</sub> ), 143.51 (C <sup>2</sup> ), 152.52 (C <sup>4</sup> ), 158.03 д (C <sub>аром</sub> , $J_{\text{C-F}}=245.4$ Гц), 172.49 (CH=O)
г	1695 (CH=O), 3360 (NH <sub>2</sub> )	$^1\text{H}$ : 6.88 с (2H, NH <sub>2</sub> ), 7.38 д (2H <sub>аром</sub> , $J=8.8$ Гц), 7.54 д (2H <sub>аром</sub> , $J=8.8$ Гц), 9.28 с (1H, CH=O) $^{13}\text{C}$ : 121.02 (C <sup>5</sup> ), 129.28, 129.48, 133.27, 133.36 (C <sub>аром</sub> ), 143.68 (C <sup>2</sup> ), 153.22 (C <sup>4</sup> ), 172.36 (CH=O)
д	1690 (CH=O), 3380 (NH <sub>2</sub> )	$^1\text{H}$ : 2.34 с (3H, CH <sub>3</sub> ), 6.76 с (2H, NH <sub>2</sub> ), 7.14 д (2H <sub>аром</sub> , $J=8.0$ Гц), 7.35 д (2H <sub>аром</sub> , $J=8.0$ Гц), 9.24 с (1H, CH=O) $^{13}\text{C}$ : 25.56 (CH <sub>3</sub> ), 121.17 (C <sup>5</sup> ), 114.36, 126.83, 128.73, 139.54 (C <sub>аром</sub> ), 143.28 (C <sup>2</sup> ), 152.85 (C <sup>4</sup> ), 172.50 (CH=O)
е	1695 (CH=O), 3370 (NH <sub>2</sub> )	$^1\text{H}$ : 3.82 с (3H, CH <sub>3</sub> O), 6.72 с (2H, NH <sub>2</sub> ), 7.04 д (2H <sub>аром</sub> , $J=9.0$ Гц), 7.27 д (2H <sub>аром</sub> , $J=9.0$ Гц), 9.26 с (1H, CH=O) $^{13}\text{C}$ : 55.36 (CH <sub>3</sub> O), 121.26 (C <sup>5</sup> ), 114.36, 126.83, 128.73, 159.21 (C <sub>аром</sub> ), 143.18 (C <sup>2</sup> ), 153.38 (C <sup>4</sup> ), 172.28 (CH=O)
IV а	1660, 1695 (C=O), 3310 (NH)	$^1\text{H}$ : 7.04–7.66 м (9H <sub>аром</sub> ), 9.24 с (1H, NH), 9.38 с (1H, NH), 9.54 с (1H, CH=O)
б	1655, 1695 (C=O), 3320 (NH)	$^1\text{H}$ : 7.31–7.52 м (9H <sub>аром</sub> ), 9.17 с (1H, NH), 9.42 с (1H, NH), 9.52 с (1H, CH=O)
в	1660, 1700 (C=O), 3340 (NH)	$^1\text{H}$ : 6.89–7.66 м (9H <sub>аром</sub> ), 9.27 с (1H, NH), 9.48 с (1H, NH), 9.54 с (1H, CH=O)
г	1660, 1700 (C=O), 3335 (NH)	$^1\text{H}$ : 1.25 с (9H, <i>трет</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> ), 7.30 с (4H <sub>аром</sub> ), 7.49 д (2H <sub>аром</sub> , $J=7.8$ Гц), 7.59 д (2H <sub>аром</sub> , $J=7.8$ Гц), 9.22 с (1H, NH), 9.39 с (1H, NH), 9.54 с (1H, CH=O)
д	1650, 1690 (C=O), 3340 (NH)	$^1\text{H}$ : 7.34–7.41 м (6H <sub>аром</sub> ), 7.48 д (2H <sub>аром</sub> , $J=8.2$ Гц), 9.12 с (1H, NH), 9.42 с (1H, NH), 9.50 с (1H, CH=O)
е	1665, 1695 (C=O), 3325 (NH)	$^1\text{H}$ : 2.25 с (3H, CH <sub>3</sub> ), 2.38 с (3H, CH <sub>3</sub> ), 6.82 с (1H <sub>аром</sub> ), 7.15–7.34 м (7H <sub>аром</sub> ), 8.96 с (1H, NH), 9.28 с (1H, NH), 9.49 с (1H, CH=O)
VI а	1660, 1695 (C=N), 3310 (NH)	$^1\text{H}$ : 3.07 с (3H, CH <sub>3</sub> ), 5.99 с (2H, NH <sub>2</sub> ), 7.28–7.49 м (5H <sub>аром</sub> ), 7.85 с (1H, CH=N)
б	1655, 1695 (C=N), 3320 (NH)	$^1\text{H}$ : 2.20–2.26 м (8H, 4CH <sub>2</sub> ), 3.46–3.53 м (4H, 2CH <sub>2</sub> ), 6.00 с (2H, NH <sub>2</sub> ), 7.18–7.45 м (5H <sub>аром</sub> ), 7.85 с (1H, CH=N)
в	1660, 1700 (C=N), 3340 (NH)	$^1\text{H}$ : 2.24 с (3H, CH <sub>3</sub> ), 6.36 с (2H, NH <sub>2</sub> ), 6.74 д (2H <sub>аром</sub> , $J=7.8$ Гц), 7.07 д (2H <sub>аром</sub> , $J=7.8$ Гц), 7.31–7.44 м (4H <sub>аром</sub> ), 8.05 с (1H, CH=N)
г	1660, 1700 (C=N), 3335 (NH)	$^1\text{H}$ : 3.82 с (3H, CH <sub>3</sub> O), 6.28 с (2H, NH <sub>2</sub> ), 6.89–7.08 м (6H <sub>аром</sub> ), 7.32 д (2H <sub>аром</sub> , $J=9.0$ Гц), 7.97 с (1H, CH=N)

РЕЗЮМЕ. Восстановлением 2-азидо-4-хлор-1*H*-5-формилимидазолов дихлоридом олова синтезированы 2-амино-4-хлор-1*H*-5-формилимидазолы, которые были использованы для получения соответствующих *N*-(2-имидазоллил)-*N'*-арилмочевин и *N*-(5-имидазоллил)метиленаминов.

SUMMARY. 2-Amino-4-chloro-1*H*-5-formylimidazoles have been synthesized by reduction of 2-azido-4-chloro-1*H*-5-formylimidazoles with tin dichloride. The compounds obtained were used for the synthesis of the corresponding *N*-(2-imidazolyl)-*N'*-arylureas and *N*-(5-imidazolyl)methyleamines.

1. *Nebert D. V., Gouzales F.J.* // *Ann. Rev. Biochem.* -1987.-**56**. -P. 945—993.
2. *Pastor I.M.* // *Cur. Chem. Biochem.* -2009. -**3**. -P. 385—408.
3. *Bellina F., Rossi R.* // *Adv. Synt. Catal.* -2010. -**352**. -P. 1223—1276.
4. *Ando N., Tarashima S.* // *Tetrahedron.* -2010. -**66**. -P. 6224—6237.
5. *Moschny T., Hartmann H.* // *Helv. Chim. Acta.* -1999. -**82**. -P. 1981—1992.
6. *Чорноус В.А., Грозав А.Н., Русанов Е.Б. и др.* // *Журн. орган. химии.* -2011. -**47**, № 5. -С. 699—706.
7. *Weinstock J., Keenan R.M., Samanen J. et al.* // *J. Med. Chem.* -1991. -**34**. -P. 1514—1517.
8. *Keenan R.M., Weinstock J., Finkelstein J. et al.* // *Ibid.* -1993. -**36**. -P. 1880—1892.
9. *Nouet S., Dodey P.R., Bondoux M.R. et al.* // *Ibid.* -1999. -**42**. -P. 4572—4583.

Буковинський державний медичний університет, Чернівці  
Інститут органічної хімії НАН України, Київ

Надійшла 01.07.2011