

1. Качурин О. И., Матвиенко Н. М., Чехута В. Г. N-Метилированные *p*-толуидины.— Укр. хим. журн., 1980, 46, № 2, с. 174—177.
2. Качурин О. И., Матвиенко Н. М., Чехута В. Г. Диспропорционирование N-метиланилина.— Там же, 1979, 45, № 2, с. 139—144.
3. Матвиенко Н. М., Качурин О. И., Чехута В. Г. Кинетика и равновесия реакции трансалкилирования N-метилариламинов.— Там же, 1982, 48, № 10, с. 1046—1049.
4. Словарь органических соединений / Под ред. И. Хейльброн и Г. М. Бэнбери.— М.: Изд-во иностр. лит., 1949.— Т. 1. 1072 с.

Институт физико-органической химии  
и углекислотной АН УССР, Донецк

Поступила 16.02.83

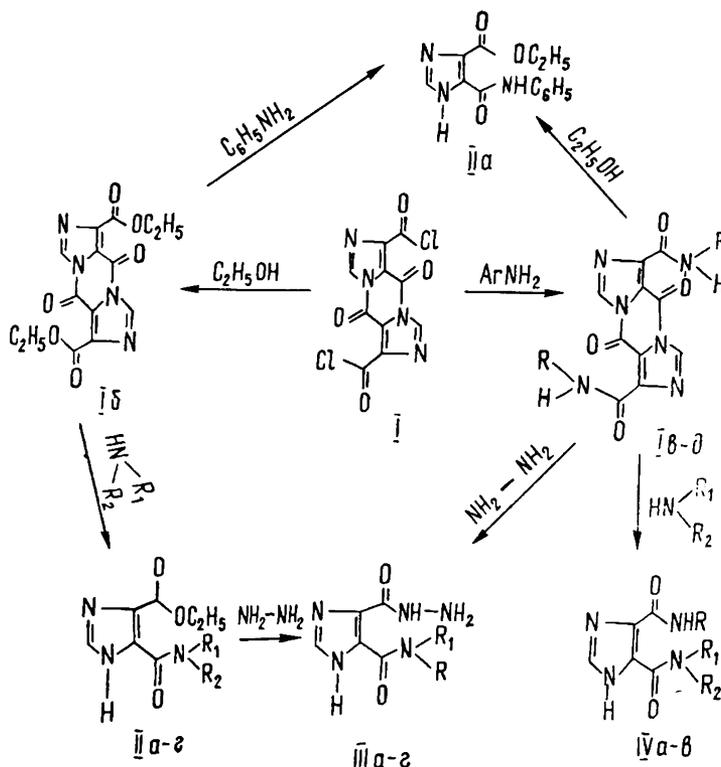
УДК 547.784'861.04:547.233:547.28

## НОВЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ИМИДАЗОЛ-4,5-ДИКАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ

Э. И. Иванов, А. В. Богатский, Р. Ю. Иванова

Интересом к диэфирам и диамидам имидазол-4,5-дикарбоневой кислоты как полупродуктам органического синтеза и биологически активным соединениям [1—5] вызван синтез новых производных указанной дикислоты: эфираамидов (II), амидогидразидов (III) и смешанных диамидов (IV).

Соединения II—IV получены на основе производных I, которые в свою очередь выделены при обработке дихлорангидрида Ia [6] спиртами либо эквимолекулярными количествами ариламинов на холоду:



При взаимодействии соединения Ib с аминами в соотношении 1 : 2 легко образуются эфираамиды IIa—г. В зависимости от характера применяемых аминов реакция быстро протекает уже при комнатной температуре либо при непродолжительном нагревании исходных реагентов в сухом хлористом метиле.

Т а б л и ц а 1  
Производные [4 Н, 9 Н]-димидазо [1,5-а; 1', 5'-d]-пиразин-5, 10-диона

Номер соединения	R	Выход, %	T <sub>пл.</sub> , °C	Найдено, %			Брутто-формула	Вычислено, %			ИК-спектр, см <sup>-1</sup>	Масс-спектры m/e (% отн. инт.)
				С	Н	N		С	Н	N		
Иб	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	67	254—256	50,6	3,6	16,7	C <sub>14</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub> O <sub>6</sub>	50,6	3,6	16,8	1760, 1742, 1725, 3000, 3130, 1248	332 (M <sup>+</sup> , 42,4) 288 (M <sup>+</sup> —C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> O, 72,2) 287 (M <sup>+</sup> —C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O, 90,7) 260 (M <sup>+</sup> —C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> CO, 57,4)
Ив	NHC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	86	356—358	62,0	3,5	19,7	C <sub>22</sub> H <sub>14</sub> N <sub>6</sub> O <sub>4</sub>	61,9	3,3	19,7	1745, 1730, 1670, 3335	426 (M <sup>+</sup> , 11) 334 (M <sup>+</sup> —PhNH, 6) 307 (M <sup>+</sup> —PhNHCO, 3) 213 (M <sup>+</sup> —C <sub>11</sub> H <sub>7</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> , 100)
Иг	NHC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>3</sub> -n	90	360	63,6	4,2	18,4	C <sub>24</sub> H <sub>18</sub> N <sub>6</sub> O <sub>4</sub>	63,4	4,0	18,2	1750, 1765, 1670, 3380	454 (M <sup>+</sup> , 25,4) 453 (M <sup>+</sup> —H, 46,4) 320 (M <sup>+</sup> —CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NH—CO, 10,1) 227 (M <sup>+</sup> —C <sub>12</sub> H <sub>9</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> , 12,9) 226 (M <sup>+</sup> —C <sub>12</sub> H <sub>9</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> )—H, 71)
Ид*	NHC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Br-n	87	360									

\* Соединение использовано без дополнительной очистки.

Таблица 2  
 Эфирамиды имидазол-4, 5-дикарбоновой кислоты

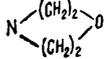
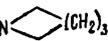
Номер соединения	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Выход, %	T <sub>пл.</sub> °C	Найдено, %			Брутто-формула	Вычислено, %			ИК-спектр, см <sup>-1</sup> (KBr)	Масс-спектр <i>m/e</i> (%), отн. инт.)
					C	H	N		C	H	N		
IIa	Ph	H	92	227—228	60,3	5,3	16,2	C <sub>13</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	60,2	5,0	16,2	1670, 1685, 1630, 2800—3200, 3450	259 (M <sup>+</sup> , 26,1) 214 (M <sup>+</sup> —C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O, 3) 213 (M <sup>+</sup> —C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH, 7) 167 (M <sup>+</sup> —NHPh, 13)
IIб	R <sub>1</sub> +R <sub>2</sub> =N<img alt="piperazine ring" data-bbox="195 445 238 485"/>		88	170—171	55,4	6,7	16,7	C <sub>12</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	55,1	6,8	16,7	1710, 1635, 2300—3250	251 (M <sup>+</sup> , 14) 204 (M <sup>+</sup> —C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH+H, 5,9) 139 (M <sup>+</sup> —C <sub>6</sub> H <sub>10</sub> N, 18,5)
IIв	R <sub>1</sub> +R <sub>2</sub> =N<img alt="imidazole ring" data-bbox="195 590 238 645"/>		93	153—155	51,2	4,4	23,6	C <sub>10</sub> H <sub>10</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	51,2	4,2	23,5	1695, 2500—3000, 3120, 3450	234 (M <sup>+</sup> , 5) 167 (M <sup>+</sup> —C <sub>3</sub> H <sub>3</sub> N <sub>2</sub> , 26) 139 (M <sup>+</sup> —C <sub>3</sub> H <sub>3</sub> N <sub>2</sub> +C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> , 46)
IIг	<i>i</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	82	162—164	53,4	6,9	18,7	C <sub>10</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	53,3	6,6	18,6	1685, 1650, 2800—3300	225 (M <sup>+</sup> , 11) 181 (M <sup>+</sup> —C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> O, 7) 180 (M <sup>+</sup> —C <sub>2</sub> H <sub>6</sub> O, 24)

Таблица 3  
Амидогидразиды имидазол-4, 5-дикарбоновой кислоты

Номер соединения	R*	Выход, %	Метод синтеза	T <sub>пл.</sub> °C	Найдено, %			Брутто-формула	Вычислено, %			ИК-спектр, см <sup>-1</sup>
					C	H	N		C	H	N	
IIIa	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	44 76	A Б	305—307	53,8	4,6	28,4	C <sub>11</sub> H <sub>11</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub>	53,8	4,5	28,5	1590, 1630, 1665, 3190, 2800—3250
IIIб	<i>n</i> -CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	75	»	307—309	55,6	5,0	25,5	C <sub>12</sub> H <sub>13</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub>	55,5	5,0	25,4	1600, 1625, 1665, 3190, 2800—3250
IIIв	<i>n</i> -BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	79	»	338—340	40,8	3,2	21,6	C <sub>11</sub> H <sub>10</sub> BrN <sub>5</sub> O <sub>3</sub>	40,7	3,1	21,6	1600, 1630, 1670, 3190, 2800—3250
IIIг	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH	87	В	228—230	44,5	6,2	33,0	C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub>	45,5	6,1	33,1	1645, 3160, 2850—3250

\* Для IIIa—г R<sub>1</sub>=H.

Таблица 4  
Смешанные диамиды имидазол-4, 5-дикарбоновой кислоты

Номер соединения	R	R <sub>1</sub> +R <sub>2</sub>	Выход, %	T <sub>пл.</sub> °C	Найдено, %			Брутто-формула	Вычислено, N%			ИК-спектр, см <sup>-1</sup>
					C	H	N		C	H	N	
IVa	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Br- <i>n</i>		74	235—236	48,2	4,1	15,1	C <sub>15</sub> H <sub>15</sub> BrN <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	48,0	4,0	14,9	1620, 1670, 3200
IVб	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Br- <i>n</i>		72	221—223	51,0	4,3	14,7	C <sub>16</sub> H <sub>17</sub> BrN <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	50,9	4,5	14,9	1600, 1665, 3200
IVв	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>3</sub> - <i>n</i> <sub>2</sub>	H+CH(CH <sub>3</sub> )	81	194—195	62,7	6,4	19,7	C <sub>15</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	62,9	6,3	19,5	1610, 1630, 1670, 3195, 3390

Разработанная нами методика получения соединений IIa—г выгодно отличается от известной ранее [5] малой продолжительностью синтеза и достаточно высокими выходами. Производные IIв—д легко взаимодействуют с гидразином и аминами, образуя соответствующие амидогидразиды III и смешанные диамиды IV. Повышенная реакционная способность соединений типа I к действию нуклеофильных реагентов хорошо объясняется на основе данных, известных для N-ацилазолов [7].

Строение синтезированных соединений подтверждено их ИК-, ПМР- и масс-спектрами, а в ряде случаев и встречным синтезом. Так, соединения IIa и IIIa получены соответственно из веществ IIб, IIв и IIa, IIв, что раскрывает новые возможности синтеза соединений типа IIa и IIIa и в то же время подтверждает приписываемое им строение.

Молекулярные массы всех синтезированных соединений, определенные масс-спектрометрически, соответствуют рассчитанным. Особенность масс-спектрометрического поведения смешанных диамидов IV и амидогидразидов III заключается в элиминировании молекулярными ионами  $M^+$  фрагментов  $RNH\cdot$  и  $NH_2-NH\cdot$  соответственно.

ПМР-спектры смешанных диамидов содержат при  $\delta=8,3\div 8,5$  м. д. синглет протона у  $C_2$  имидазольного кольца. ПМР-спектр вещества IVв характеризуется дополнительно сигналами при  $\delta$ , м. д.: 0,85 (6H, д.  $(CH_3)_2$ ); 1,7 (3H, с.  $CH_3$ ); 3,9 (1H, м. CH); 6,83 (4H, т. аром. CH).

ПМР-спектр соединения IVa дополнительно содержит уширенный синглет при 3,56 м. д., характеризующий протоны морфолиновой части молекулы. Протоны пиперидинового кольца в спектре IVб проявляются в виде двух уширенных синглетов при  $\delta=1,33$  (6H, с.  $(CH_2)_3$ ) и 3,33 м. д. (4H, с.  $-N\langle (CH_2)_2$ ).

Данные ИК- и масс-спектров наряду с другими характеристиками синтезированных веществ представлены в табл. 1—4.

*N, N*-Дифенилдиамид-(4H, 9H)-димидазо-[1,5-а 1',5'-d]-пипразин-5,10-дион-1,6-дикарбоновой кислоты (Iв). К суспензии 3,13 г (0,01 моля) дихлорангидрида Ia в 25 мл сухого ДМФА прибавляли по каплям, сильно перемешивая, при температуре 10—12° раствор 1,86 г (0,02 моля) анилина в 20 мл безводного ДМФА. После прибавления всего анилина образовавшуюся ярко-оранжевую смесь перемешивали еще 20 мин. Затем к перемешиваемой смеси при охлаждении прибавляли по каплям 20 г (0,02 моля) безводного триэтиламина в 15 мл ДМФА. Осадок отфильтровывали, промывали на фильтре ацетоном, водой, снова ацетоном и эфиром. Выход 3,65 г (86 %); т. пл. 356—358°.

Соединения I г — получены по аналогичной методике.

*Эфирамиды имидазол-4,5-дикарбоновой кислоты (II)*. А. Смесь 1,66 г (0,005 моля) диэфира Iб и (0,01 моля) соответствующего амина в 50 мл безводного хлористого метилена кипятили 1 ч с обратным холодильником. Растворитель упаривали в вакууме, остаток перекристаллизовывали из этанола.

Б. Смесь 2,13 г (0,005 моля) диамида IIв, 1 мл сухого триэтиламина в 50 мл безводного этанола кипятили 30 мин. Образовавшийся раствор фильтровали и оставляли для кристаллизации.

В. Смесь 1,66 г (0,005 моля) диэфира Iб и (0,01 моля) соответствующего амина в 50 мл безводного хлористого метилена выдерживали при комнатной температуре 30 ч. Растворитель упаривали в вакууме, остаток промывали безводным эфиром и сушили.

Соединение IIa получали по методу А; IIб, г — по методу Б; IIв — по В.

*Амидогидразиды имидазол-4,5-дикарбоновой кислоты (III)*. А. Смесь 2,13 г (0,005 моля) соединения IIв и 2 мл гидразин-гидрата в 50 мл ДМФА встряхивали 15 мин. Образовавшийся раствор выливали в 150 мл воды, осадок отделяли, высушивали и кристаллизовали из ДМФА. Выход IIIa 1,0 г (44 %); т. пл. 305—307°.

Б. Смесь 2,13 г (0,005 моля) соединения IIв, 100 мл безводного этанола и 1 мл сухого триэтиламина кипятили с обратным холодильником 40 мин. Горячий раствор фильтровали и к фильтрату прибавляли 2 мл гидразин-гидрата. Раствор нагревали на кипящей водяной бане 30 мин. Выпавший осадок гидразиды после охлаждения раствора отфильтровывали, промывали этанолом и высушивали. Выход IIIa 1,81 г (76 %); т. пл. 305—307°.

В. К раствору 2,59 г (0,01 моля) соединения IIa в 100 мл этанола прибавляли 5 мл гидразин-гидрата. Смесь кипятили с обратным холодильником 45 мин, охлаждали, выпавший осадок амидогидразиды отфильтровывали, промывали этанолом и высушивали. Выход 76 %; т. пл. 305—307°.

Смешанная проба образцов соединения IIIa, полученных различными методами, не дает депрессии температуры плавления. Соединения IIIб, в синтезированы по методу Б; IIIг — по В.

Смешанные диамиды имидазол-4,5-дикарбоновой кислоты (IV). Смесь (0,002 моля) соединения Iд или Iг, 1 мл соответствующего амина и 50 мл безводного хлористого метилена перемешивали до образования раствора (30—35 мин). Раствор фильтровали, растворитель упаривали досуха, остаток очищали перекристаллизацией из бензола.

1. *Виноградова Н. Б., Хромов-Борисов Н. В.* Производные дикарбоновых кислот имидазола. I. Алкилированные амиды имидазол-4,5-дикарбоновой кислоты.— Журн. общ. химии, 1961, 31, вып. 5, с. 1466—1476.
2. *Baxter R., Spring F.* The application of the Hofmann reaction to the synthesis of heterocyclic compounds. Part 2. Synthesis of xanthine from gluoxaline-4,5-dicarboxamide and 9-methylxanthine from 1-methylglyoxaline-4,5-dicarboxamide.— J. Chem. Soc., 1945, N 1, p. 232—234.
3. *Iones R.* Studies on imidazoles. 4. Synthesis of 4,5-imidazoledicarboxylates.— J. Amer. Chem. Soc., 1952, 74, N 2, p. 1085—1086.
4. *Sakamoto Masanori, Tomimatsu Yoshio.* Реакции сопряженных систем, содержащих азот. VIII. Строение продукта реакции диметилового эфира имидазол-4,5-дикарбоновой кислоты с анетолом.— J. Pharm. Soc. Jap., 1973, 93, N 7, p. 893—895.
5. *Imidazol-4,5-dicarbosaurederivate; langkettige- n-alkylester* / S. Hoffmann, H. Schuberth, R. Hofbach, H. Meichsner.— Z. Chem., 1975, 15, N 9, p. 349—351.
6. *Takahashi Kazuyuki, Iguma Nariahi, Kato Nabuhiro.* Циклическая димеризация карбоновых кислот имидазола и реакция расщепления димера.— J. Chem. Soc. Jap., Chem. and Ind. Chem., 1975, N 2, p. 2244—2245.
7. *Staab H.* Neuere Methoden der präparativen organischen Chemie.— Angew Chem., 1962, 74, N 12, S. 407—423.

Физико-химический институт АН УССР,  
Одесса

Поступила 18.01.83

УДК 547.77:815.1:818.6:835.2

## СИНТЕЗ 4-ГЕТЕРИЛПРОИЗВОДНЫХ АНТИПИРИНА

Г. Е. Иванов, Г. В. Павлюк, А. В. Туров

Производные антипирина широко применяются не только в медицине [1, 2], но и в качестве реактивов в аналитической химии [3]. Синтез и исследование новых производных антипирина представляют значительный научный интерес. Мы исследовали условия получения N, S, O-гетероциклических производных антипирина с целью последующего изучения возможности применения их вместо гидролов в реакциях гетерилирования для предотвращения реакции диспропорционирования [4—6]. Нас интересовало также влияние природы гетероатома во вводимой гетерильной группе на фармакологические свойства N, S, O-гетерилпроизводных антипирина.

Ранее нами [7] изучена реакция конденсации 1-фенил-3-метилпирозолона-5 с N, S, O-гетероциклическими аналогами дифенилкарбинола (I). Было показано, что конденсация протекает с участием подвижного атома водорода в положении 4 пирозолонового кольца (II) в кислой и нейтральной средах. Эту реакцию использовали также для получения 4-гетерилпроизводных антипирина (III). Водород в положении 4 молекулы антипирина замещался на дифенилметильный катион (IV) и его O, S, N—CH<sub>3</sub> гетероциклические аналоги — катионы ксантилия, тиоксантилия и N-метилакридилия (V). Конденсация в общем виде может быть представлена схемой

