УДК 547.781.8
DOI 10.17223/24135542/4/2

М.В. Ляпунова, С.И. Белых, В.С. Мальков

Томский государственный университет (г. Томск, Россия)

Синтез 4(5)-нитроимидазола – удобного синтона для селективного получения динитроимидазолов

Работа выполнена при финансовой поддержке Фонда содействия развитию малых форм предприятий в научно-технической сфере (Программа «Участник молодежного научно-инновационного конкурса» («У.М.Н.И.К.»)).

Изучен процесс нитрования имидазола и 4(5)-нитроимидазола с использованием в качестве нитрующего агента нитрата натрия. Определены условия синтеза моно- и динитропроизводных имидазола, при которых достигается максимальный выход целевых продуктов.

Ключевые слова: *нитрат натрия; нитрование; имидазол; 4(5)-нитроимидазол; 4,5-динитроимидазол; 1,4-динитроимидазол.*

Введение

В настоящее время моно- и динитроимидазолы привлекают пристальное внимание исследователей благодаря ряду ценных свойств данных соединений и их производных. Так, среди них выявлены соединения, применяющиеся при лечении инфекционных и грибковых заболеваний, являющиеся промежуточными соединениями для получения эффективных препаратов, подавляющих тканевую несовместимость при пересадке органов, обладающие антибиотическими свойствами, выступающие антиэпилептическими агентами, применяющиеся в качестве пестицидов, красителей и радиосенсибилизаторов [1–4]. Кроме того, динитроимидазолы проявляют устойчивость к трению и случайным соударениям и обладают достаточной взрывной мощностью, что делает их перспективными взрывчатыми веществами и ценными компонентами ракетного топлива [5–7].

Нитроимидазолы, как правило, получают путем нитрования соответствующих имидазолов азотной кислотой в среде серной, уксусной кислот и уксусного ангидрида, причем мононитроимидазол получают при повышенных температурах (75–125)°С [8, 9], тогда как динитроимидазолы образуются преимущественно при более низких температурах (0–25)°С [10–14]. В литературе присутствуют сведения о получении 4,5-динитроимидазола из соответствующих галогензамещенных имидазолов [15].

Однако вышеперечисленные методы синтеза нитроимидазолов во многих случаях отличаются многостадийностью процесса нитрования, высокой коррозионной активностью реакционной среды, что в конечном итоге

делает их неудобными в препаративной практике. Селективное получение нитроимидазолов, предлагаемое в данной работе, основывается на методе прямого нитрования с использованием такого доступного реагента, как нитрат натрия.

Экспериментальная часть

Методика синтеза 4(5)-нитроимидазола (**2**). В колбу, снабженную мешалкой и термометром, загружают 10,4 г (0,15 моль) имидазола (**1**) и 66,3 г (0,68 моль) 92%-ной серной кислоты. Реакционную смесь нагревают до 145°С при постоянном перемешивании. Затем присыпают 29,4 г (0,05 моль) нитрата натрия, не допуская перегрева смеси, и синтез ведут в течение 6 ч при перемешивании и поддержании постоянной температуры. После окончания реакции проводят нейтрализацию 25%-ным раствором водного аммиака до pH 10 при охлаждении до 5−10°С. При этом наблюдается выпадение осадка 4(5)-нитроимидазола (**2**), который отфильтровывают и сушат методом лиофилизации в течение 16 ч при –52ºС и давлении 0,27 мБар до постоянной массы. Полученный продукт (**2**) представляет собой белый порошок. Выход целевого нитроимидазола (**2**) составляет 12,7 г (75%). Т. пл. 306−310°С (лит. 308–310°С [8]). ЯМР ^{1}H: δ 7,84 (s, 1H), δ 8,32 (s, 1H). ЯМР ^{13}C: δ 119,10, δ 135,92, δ 147,56. ИК (ν, см$^{-1}$): 1380, 1558 (–C–NO_2). Элементный анализ $C_3H_3N_3O_2$: вычислено: C, 31,77; H, 2,82, N, 37,22; O, 28,17; найдено: C, 31,86; H, 2,65; N, 37,17; O, 28,32.

Методика синтеза 4,5-динитроимидазола (**3**). В круглодонную колбу, снабженную мешалкой и термометром, загружают 10,0 г (0,09 моль) 4(5)-нитроимидазола (**2**) и 89,0 г (0,91 моль) 89%-ной серной кислоты. При постоянном перемешивании температуру реакционной смеси доводят до 120°С, после чего добавляют 15,7 г (0,18 моль) нитрата натрия. Реакционную массу выдерживают при указанных условиях в течение 4 ч, по завершении реакции смесь выливают в стакан со льдом, добавляют водный раствор бикарбоната натрия до pH 2. Затем проводят экстракцию 4,5-динитроимидазола (**3**) этилацетатом, экстракт упаривают с получением кристаллов желтого цвета целевого соединения (**3**), который сушат методом лиофилизации при –52ºС и давлении 0,27 мБар до постоянного веса. Выход 4,5-динитроимидазола (**3**) составляет 2,8 г (20%). Т. пл. 169–170°С (лит. 166–169°С [9]). ЯМР ^{1}H: δ 8,00 (s, 1H), δ 13,26 (s, 1H). ЯМР ^{13}C: δ 119,09, δ 135,92, δ 147,56 (спектральные характеристики согласуются с литературными данными). ИК (ν, см$^{-1}$): 846 (–C–NO_2).

Методика синтез 1,4-динитроимидазола (**4**). В круглодонную колбу, снабженную магнитной мешалкой и термометром, загружают 13,0 г (0,13 моль) серной кислоты и 16,0 г (0,26 моль) уксусной кислоты, затем присыпают 5,0 г (0,04 моль) 4(5)-нитроимидазола (**2**) и перемешивают реакционную массу до образования суспензии, после чего реакционную смесь охлаждают до 20°С, добавляют к ней 7,5 г (0,08 моль) нитрата натрия, не допуская разогревания смеси свыше 45°С, и нагревают до 50°С.

Реакционную смесь выдерживают в течение 3 ч при данной температуре и постоянном перемешивании. После этого реакционную массу разбавляют холодной водой и проводят экстракцию 1,2-дихлорэтаном. Экстракт упаривают с получением белых игольчатых кристаллов продукта (**4**). Полученное соединение (**4**) сушат методом лиофилизации при –52ºС и давлении 0,27 мБар до постоянного веса. Выход составляет 2 г (32%). Т. пл. 90–91°С (лит. 90°С [12]). ЯМР ^{1}H: δ 7,65 (s, 1H), δ 8,32 (s, 1H). ЯМР ^{13}C: δ 119,03, δ 135,87, δ 147,56 (спектральные характеристики согласуются с литературными данными). ИК (ν, см$^{-1}$): 1232 (–N–NO_2), 849 (–C–NO_2).

Спектры ЯМР синтезированных соединений **2**–**4** регистрировали на приборе «Avance-300» (Bruker) в растворах ДМСО-d_6 (300 МГц).

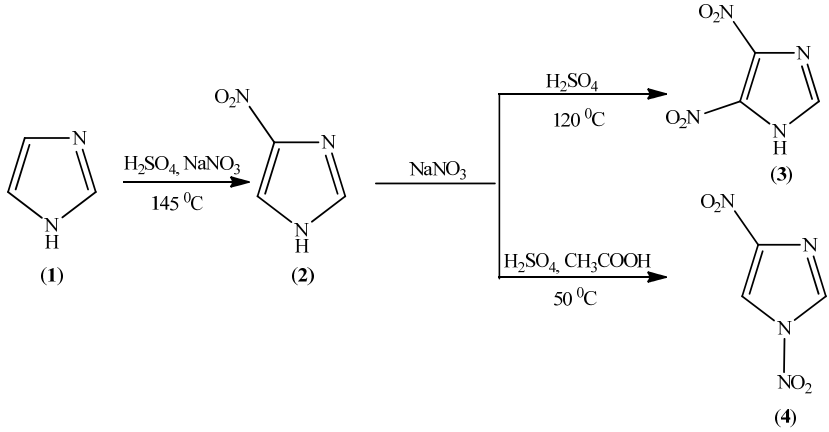
ИК-спектры были получены на спектрометре Thermo Electron Company «Nicolet 6700» с приставкой «Smart Orbit adapter».

Температуру плавления определяли на приборе «Melting Point M-560» фирмы Buchi в открытом капилляре.

Элементный анализ проводился на анализаторе «CHNS-O EuroEA-3000» с программным обеспечением Callidus 5.1.

Результаты и их обсуждение

В настоящей работе мы изучили влияние времени реакции нитрования соответствующих имидазолов (**1**, **2**), температурных условий проведения реакций и количества нитрующего агента на выход целевых моно- и динитроимидазолов (**2**–**4**):



При синтезе 4(5)-нитроимидазола (**2**) температура реакционной смеси варьировалась в пределах 100**–**160°С (рис. 1). Из представленных на рис. 1 данных видно, что наибольший выход продукта (**2**) наблюдается в температурном интервале 140–160°С. При дальнейшем разогревании смеси происходит небольшое уменьшение выхода нитроимидазола (**2**), что, возможно, связано с протеканием окислительных процессов в связи с высокими температурами и повышенными концентрациями применяемых кислот. Кроме того, при проведении синтезов по получению 4(5)-нитроимидазола

(**2**) варьировалось время протекания реакции. Представленные на рис. 2 данные показывают, что наибольший выход целевого нитроимидазола (**2**) наблюдается при выдержке реакционной массы в течение 6 ч. При несоблюдении данного условия, а именно при увеличении времени синтеза, выход целевого продукта падает, что связано с протеканием окислительных процессов, приводящих к образованию побочных продуктов неустановленного строения.

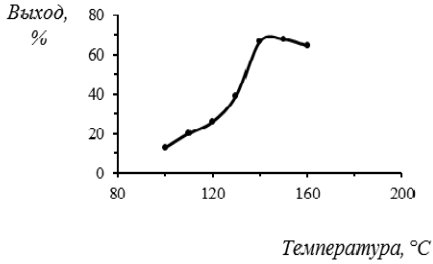


Рис. 1. Влияние температуры реакции на выход 4(5)-нитроимидазола (**2**)

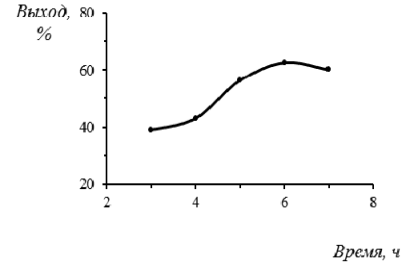


Рис. 2. Влияние времени выдержки реакционной смеси на выход 4(5)-нитроимидазола (**2**)

На следующем этапе исследования нами была проведена серия экспериментов по изучению влияния количества добавляемого нитрующего агента и воды (рис. 3, 4) на выход целевого имидазола (**2**). Так, увеличение количества добавляемого нитрующего агента – нитрата натрия – приводит к заметному росту выхода целевого гетероцикла (**2**), достигая максимума при двукратном избытке соли натрия в исследуемых условиях (рис. 3). При дальнейшем увеличении количества нитрующего реагента выход нитроимидазола (**2**) незначительно уменьшается, что объясняется увеличением интенсивности протекания побочных окислительных процессов. Аналогично на рис. 4, описывающем влияние количества воды на выход продукта (**2**), присутствует точка экстремума, соответствующая наибольшему выходу 4(5)-нитроимидазола (**2**). При увеличении содержания воды в системе в количестве, превышающем 4,8 моль, наблюдается резкое уменьшение выхода, что связано с понижением концентрации серной кислоты.

Рис. 3. Влияние мольного соотношения имидазол / $NaNO_3$ на выход 4(5)-нитроимидазола (**2**)

Рис. 4. Влияние мольного соотношения имидазол / вода на выход продукта (**2**)

При получении соединения (**3**) время синтеза варьировалось от 2 до 7 ч (рис. 5), откуда видно, что наиболее подходящим временем выдержки является 4 ч. Данные рис. 5 свидетельствуют о том, что увеличение времени проведения реакции приводит к заметному падению выхода соединения (**3**), что, очевидно, связано с протеканием побочных процессов окисления. В ходе дальнейших исследований данной реакции в диапазоне 110–150°С мы показали, что наилучшие выходы достигаются при 120°С (рис. 6). Проведение реакции при температурах свыше 120°С нецелесообразно, так как это приводит к резкому снижению выхода целевого продукта (**3**) за счет преимущественного образования продуктов окисления.

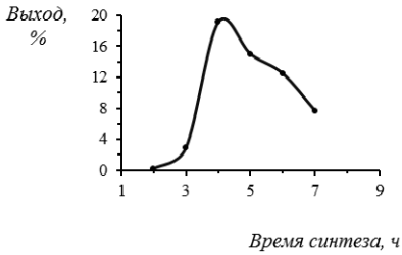


Рис. 5. Зависимость выхода 4,5-динитроимидазола (**3**) от времени синтеза

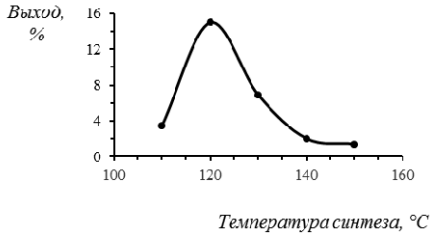


Рис. 6. Зависимость выхода 4,5-динитроимидазола (**3**) от температуры синтеза

Кроме того, нами проведена серия экспериментов по изучению влияния количества нитрующего агента – нитрата натрия (рис. 7). Как видно из рис. 7, влияние мольного количества нитрата натрия (0,13–0,18 моль) носит четко выраженный линейный характер (коэффициент корреляции 0,98) с достижением максимума при 0,18 моль. Скачкообразное падение выхода 4,5-динитроимидазола (**3**) наблюдается при дальнейшем увеличении мольного количества нитрата натрия, что вызвано увеличением концентрации окислительных реагентов, образующихся *in situ,* что приводит к превалирующему протеканию окислительных процессов. Из представленных данных видно, что на всех графиках (рис. 1–7) присутствует точка экстремума.

Рис. 7. Зависимость выхода 4,5-динитроимидазола (**3**) от количества нитрующего агента

Резюмируя вышесказанное, отметим, что выход целевых продуктов (**2**−**4**) четко зависит от температуры реакционной среды, времени реакции и количества нитрующего реагента. Предложенный метод получения нитроимидазолов (**2**−**4**) делает привлекательным их применение в препаративной практике за счет значительного упрощения синтеза благодаря селективности подобранных условий.

Заключение

В статье представлены методы синтеза 4(5)-нитромидазола (**2**), 4,5-динитромидазола (**3**) и 1,4-динитроимидазола (**4**), основанные на том, что нитрование соответствующих имидазолов (**1**, **2**) ведут нитратом натрия в сернокислом и уксусно-кислом растворе соответственно. Выявлены закономерности процесса нитрования при получении 4(5)-нитроимидазола (**2**) и 4,5-динитроимидазола (**3**). Подтверждена возможность использования нитрата натрия в качестве нитрующего агента для синтеза моно- и динитропроизводных имидазола.

Авторы выражают благодарность А.А. Бакибаеву, д-ру хим. наук, ведущему научному сотруднику лаборатории органического синтеза научного управления ТГУ, за ценные замечания.

Литература

1. Ахтямова З.Г., Шарнин Г.П., Фаляхов И.П., Фассахов Р.Х., Гильманов Р.З., Нестеров А.В., Сабирзянов Р.Г. Синтез и технология получения нитропроизводных имидазола // Российский химический журнал (ЖРХО им. Д.И. Менделеева). 2006. Т. L, № 3. С. 150−151.
2. Breccia A., Cavalleri B., Adams G.E. Nitroimidazoles: chemistry, pharmacology and clinical application nitroimidazoles. New York : Plenum Press, 1982. Vol. 42.
3. Boyer J.H. Nitroazoles: the C-nitro derivatives of five-membered N- and N,O-heterocycles (Organic nitro chemistry) // VHS Publishers. 1986. Vol. 1.
4. Nair M.D., Nagarajan K. Nitroimidazoles as chemotherapeutic agents // Progress in Drug Research. 1983. Vol. 27. P. 163−255.
5. Su X., Cheng X., Meng C., Yuan X. Quantum chemical study on nitroimidazole, polynitroimidazole and their methyl derivatives // Journal of Hazardous Materials. 2009. Vol. 161, Is. 1. P. 551−558.
6. Cho S.G., Cheun Y.G., Park B.S. A computational study of imidazole, 4-nitroimidazole, 5-nitroimidazole and 4,5-dinitroimidazole // Journal of Molecular Structure (Theochem). 1998. Vol. 432. P. 41−53.
7. Bracuti A.J. Crystal structure of 2,4-dinitroimidazole (24DNI) // Journal of Chemical Crystallography. 1995. Vol. 25, № 10. P. 625−627.
8. Novikov S.S., Khmelnitskii L.I., Lebedev O.V., Sevastyanova V.V., Epishina E.V. Nitration of imidazoles with various nitrating agents // Chemistry Heterocyclic Compounds. 1970. Vol. 6, № 6. P. 465–469.
9. Katritzky A.R., Singh S., Kirichenko K., Smiglak M., Holbrey J.D., Reichert W.M., Spear S.K., Rogers R.D. In search of ionic liquids incorporating azolate anions // Chemistry – A European Journal. 2006. Vol. 12, Is. 17. P. 4630–4641.

10. Bhaumik K., Akamanchi K.G. 2,4-Dinitroimidazole: microwave assisted synthesis and use in synthesis of 2,3-dihydro-6-nitroimidazo[2,1-*b*]oxazole analogues with antimycobacterial activity // Journal of Heterocyclic Chemistry. 2004. Vol. 41, Is. 1. P. 51−53.
11. Cho J.R., Cho S.G., Kim K.J., Kim J.K. Synthesis and characterization of 1-methyl-2,4,5-trinitroimidazole (MTNI) // Journal of Heterocyclic Chemistry. 2002. № 39(1). P. 141–147.
12. Sudarsanam V., Nagarajan K., George T., Shenoy S.J., Iyer V.V., Kaulgud A.P. *Nitroimidazoles: Part XI. Some halonitro- & dinitroimidazoles //* Indian Journal of Chemistry, Section B: Organic chemistry including medicinal chemistry. 1982. Vol. 21b, № 11. P. 1022−1026.
13. Patent US 5387297 A. 2,4-Dinitroimidazole – a less sensitive explosive and propellant made by thermal rearrangement of molten 1,4-dinitroimidazole / R. Damavarupu, K. Jayasuriya, J. Cho. Заявлено 24.09.1992; опубл. 26.11.1993.
14. Patent US 8119679 B2. Method for preparation of 2,4-dinitroimidazole which is an intermediate for insensitive meltcastable molecular explosive / J. Kim, S. Kim, J. Cho. Заявлено 8.03.2011; опубл. 10.11.2011.
15. Novikov S.S., Khmelnitskii L.I., Lebedev O.V., Epishina L.V., Sevostyanova V.V. The nitration of iodoimidazoles // Chemistry of Heterocyclic Compounds. 1970. Vol. 6, Is. 5. P. 614−618.

Авторский коллектив:
Ляпунова Мария Вячеславовна, аспирант, м.н.с. лаборатории органического синтеза научного управления Томского государственного университета (г. Томск, Россия). E-mail: Lyapunova.mari@mail.ru
Белых Софья Игоревна, магистрант, лаборант лаборатории органического синтеза научного управления Томского государственного университета (г. Томск, Россия). E-mail: sonyacream@gmail.com
Мальков Виктор Сергеевич, канд. хим. наук, доцент кафедры органической химии химического факультета Томского государственного университета, заведующий лабораторией органического синтеза научного управления Томского государственного университета (г. Томск, Россия). E-mail: malkov.vics@gmail.com

Tomsk State University Journal of Chemistry, 2016, 2 (4), 15-23. DOI: 10.17223/24135542/4/2

M.V. Lyapunova, S.I. Belykh, V.S. Malkov

Tomsk State University (Tomsk, Russian Federation)

Synthesis of 4(5)-nitroimidazole – the convenient synthon for the selective production of dinitroimidazoles

The results of investigation of imidazole and its derivative 4(5)-nitroimidazole nitration by sodium nitrate as nitration agent are represented. The conditions for selective preparation of 4(5)-nitroimidazole, 4,5- and 1,4-dinitroimidazole are determined. Reactions of nitration were carried out with sulfuric acid solution in the case synthesis of mononitroimidazole and 4,5-dinitroimidazole, while acetate solution was used for synthesis the 1,4-dinitroimidazole. In this paper sodium nitrate is proposed for the first time as a nitration reagent to obtain the dinitroimidazoles. This makes the method more technological as compared with the known methods of nitration of imidazoles using concentrated nitric acid and acetic anhydride.

It was determined that synthesis of 4(5)-nitroimidazole and 4,5-dinitroimidazole occurs advantageously at high temperatures (100-160°C), while the obtaining of 1,4-dinitroimidazole occurs at a temperature near 50°C. The influence of the reaction time of

imidazoles nitration, the temperature conditions of the reaction and the amount of nitrating agent on yield of base mono- and dinitroimidazoles were investigated. Optimal conditions of nitration processes to corresponding nitroimidazole maximum yield were determined. The graphs of dependence of yields the base products from conditions are constructed. It was founded that the dependence of the yield of 4,5-dinitroimidazole from amount of sodium nitrate in certain interval of the graph has pronounced linear character. Deviation from optimal conditions leads to decreasing of main product yield which induced by oxidative processes to produce different substances with unascertained structure. Synthetic methods proposed in the present work does not require special additional equipment, simply reproduce in preparative practice and are characterized by good selectivity.

In the experimental part of this paper the detailed methods of synthesis of 4(5)-nitroimidazole, 4,5- dinitroimidazole and 1,4-dinitroimidazole are described. The characteristics of the synthesized compounds reported in the experimental part have agreement with literature data.

The resulting products were identified by physical-chemical methods such as IR-spectroscopy, NMR-spectroscopy, elemental analysis, melting point measurement. The effect of temperature conditions, the time of the reaction, the amount of added components to yield the appropriate mono- and dinitroimidazoles were studied.

Preparative methods of synthesis of nitroimidazoles suggested in this work can be used to develop technologies for their production, which are attractive for a potential industrial partner. Moreover, designed methods C- and N-nitration of imidazoles can be used for obtaining another nitroderivatives diazaheterocycles.

Keywords: *sodium nitrat; nitration; imidazole; 4(5)-nitroimidazole; 4,5-dinitroimidazole; 1,4- dinitroimidazole.*

References

1. Akhtyamova Z.G., SHarnin G.P., Falyakhov I.P., Fassakhov R.KH., Gilmanov R.Z., Nesterov A.V., Sabirzyanov R.G. Synthesis and technology of production of nitro derivatives of imidazole. *Rossiyskiy khimicheskiy zhurnal - Russian Chemical Journal (Russian Chemical Society Journal of them. Mendeleev)*. 2006;L(3):150−151. In Russian
2. Breccia A., Cavalleri B., Adams G.E. Nitroimidazoles: chemistry, pharmacology and clinical application nitroimidazoles. *New York: Plenum Press*. 1982;42.
3. Boyer J.H. Nitroazoles: the C-nitro derivatives of five-membered N- and N,O-heterocycles. Organic nitro chemistry: VHS Publishers.; 1986. Vol. 1.
4. Nair M.D., Nagarajan K. Nitroimidazoles as chemotherapeutic agents. *Progress in Drug Research*. 1983;27:163−255.
5. Su X., Cheng X., Meng C., Yuan X. Quantum chemical study on nitroimidazole, polynitroimidazole and their methyl derivatives. *Journal of Hazardous Materials*. 2009;161(1):551−558.
6. Cho S.G., Cheun Y.G., Park B.S. A computational study of imidazole, 4-nitroimidazole, 5-nitroimidazole and 4,5-dinitroimidazole. *Journal of Molecular Structure (Theochem)*. 1998;432:41−53.
7. Bracuti A.J. Crystal structure of 2,4-dinitroimidazole (24DNI). *Journal of Chemical Crystallography*. 1995;25(10):625−627.
8. Novikov S.S., Khmelnitskii L.I., Lebedev O.V., Sevastyanova V.V., Epishina E.V. Nitration of imidazoles with various nitrating agents. *Chemistry Heterocyclic Compounds*. 1970;6(6):465–469.
9. Katritzky A.R., Singh S., Kirichenko K., Smiglak M., Holbrey J.D., Reichert W.M., Spear S.K., Rogers R.D. In search of ionic liquids incorporating azolate anions. *Chemistry – A European Journal*. 2006;12(17):4630–4641.

10. Bhaumik K., Akamanchi K.G. 2,4-Dinitroimidazole: microwave assisted synthesis and use in synthesis of 2,3-dihydro-6-nitroimidazo[2,1-*b*]oxazole analogues with antimycobacterial activity. *Journal of Heterocyclic Chemistry*. 2004;41(1):51−53.
11. Cho J.R., Cho S.G., Kim K.J., Kim J.K. Synthesis and characterization of 1-methyl-2,4,5-trinitroimidazole (MTNI). *Journal of Heterocyclic Chemistry*. 2002;39(1):141-147.
12. Sudarsanam V., Nagarajan K., George T., Shenoy S.J., Iyer V.V., Kaulgud A.P. *Nitroimidazoles: Part XI. Some halonitro- & dinitroimidazoles. Indian Journal of Chemistry, Section B: Organic chemistry including medicinal chemistry*. 1982;21b(11):1022−1026.
13. Patent US 5387297 A. 2,4-Dinitroimidazole – a less sensitive explosive and propellant made by thermal rearrangement of molten 1,4-dinitroimidazole. Damavarupu R., Jayasuriya K., Cho J. Filing 24.09.1992; is. 26.11.1993.
14. Patent US 8119679 B2. Method for preparation of 2,4-dinitroimidazole which is an intermediate for insensitive meltcastable molecular explosive / Kim J., Kim S., Cho J. Filing 8.03.2011; is. 10.11.2011.
15. Novikov S.S., Khmelnitskii L.I., Lebedev O.V., Epishina L.V., Sevostyanova V.V. The nitration of iodoimidazoles. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. 1970;6(5):614−618.

Information about authors:
Lyapunova Maria V., post-graduate student, junior researcher of the laboratory of organic synthesis, Tomsk State University (Tomsk, Russia). E-mail: Lyapunova.mari@mail.ru
Belykh Sofya I., master's degree student, assistant of the laboratory of organic synthesis, Tomsk State University (Tomsk, Russia). E-mail: sonyacream@gmail.com.
Malkov Victor S., Ph.D., associate professor, department of organic chemistry, Tomsk State University, laboratory of organic synthesis chief, Tomsk State University (Tomsk, Russia). E-mail: malkov.vics@gmail.com.