

УДК 547.781 + 547.292

СИНТЕЗ (1-АРИЛ-4-ХЛОРО-1*H*-ІМІДАЗОЛ-5-ІЛ)ОЦТОВИХ КИСЛОТ

О. Мельник¹, Д. Мельник¹, В. Черноус², Н. Мельниченко³, М. Вовк³

¹*Івано-Франківський національний медичний університет,
вул. Галицька, 2, 76018 Івано-Франківськ, Україна
e-mail: ok_mel@ukr.net*

²*Буковинський державний медичний університет,
пл. Театральна, 2, 58000 Чернівці, Україна
e-mail: vchornous@gmail.com*

³*Інститут органічної хімії НАН України,
вул. Мурманська, 5, 02094 Київ, Україна
e-mail: mvovk@i.com.ua*

Конденсацією 1-арил-5-форміл-4-хлоро-1*H*-імідазолів із (метилсульфініл) (метилтіо)метаном за Кневенагелем синтезовано відповідні S,S(O)-кетенацеталі, кислотний гідроліз яких приводить до (1-арил-4-хлоро-1*H*-імідазол-5-іл)оцтових кислот із виходами 38–47%. Для (1-нафтил-4-хлоро-1*H*-імідазол-5-іл)оцтової кислоти методом ЯМР ¹H спектроскопії зафіксовано ефект атропоізомерії, зумовлений загальмованим обертанням об'ємного 1-нафтильного замісника.

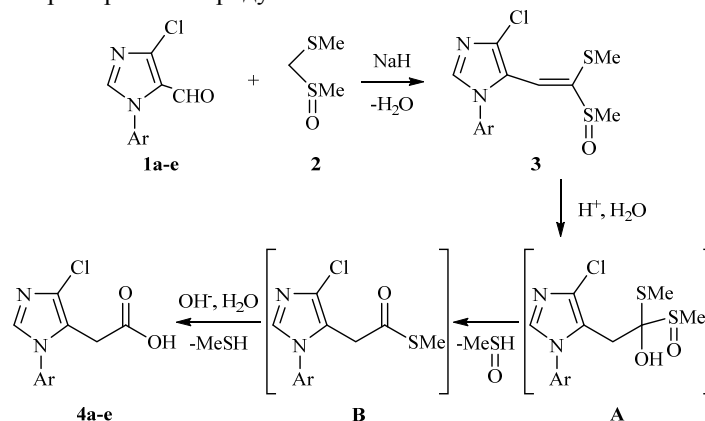
Ключові слова: похідні імідазолу, 5-імідазолілоцтові кислоти, 5-форміл-4-хлороімідазоли, (метилсульфініл)(метилтіо)метан, конденсація Кневенагеля, синтез.

5-Імідазолілоцтові кислоти є важливими структурними блоками для молекулярного дизайну різноманітних біоактивних систем. На їхній основі розроблено ефективні підходи до низки селективних інгібіторів фарнезилпротеїнтрансферази [1, 2], рецепторів колоніестимулюючого фактора тирозинкіназ [3] та ензиму дегідратази [4]. Синтез цього типу гетарилоцтових кислот зазвичай ґрунтується на послідовних перетвореннях 5-гідроксиметилімідазолів через 5-хлорометилімідазоли до 5-ціанометилпохідних з подальшим лужним гідролізом [4]. Нещодавно автори дослідження [3] описали зручніший спосіб їхнього одержання, який передбачає взаємодію 5-формілімідазолів із (метилсульфініл)(метилтіо)метаном з подальшим кислотним гідролізом продуктів конденсації за Кневенагелем. Зазначимо, що названий реагент застосовують в однореакторному перетворенні деяких ароматичних і гетероароматичних альдегідів в арил(гетарил)оцтові кислоти [6, 9] та їхні естери [10, 12], хоча він і має певні обмеження у випадку альдегідів з електроноакцепторними замісниками.

З урахуванням потужного біофорного потенціалу 5-карбофункціональних 4-хлорімідазолів [13] було доцільно розробити препаративно зручний варіант отримання їхніх нових представників, які б поєднували у собі фрагменти 4-хлорімідазолу та оцтової кислоти. З огляду на це випробувано підхід до такого типу сполук, який ґрунтується на взаємодії 5-форміл-4-хлорімідазолів **1a-e** із (метилсульфініл)(метилтіо)метаном **2**.

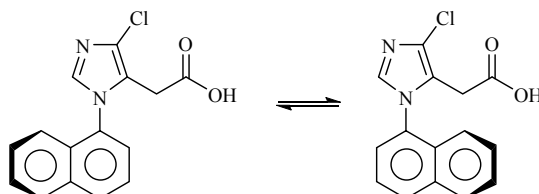
З'ясовано, що нагрівання зазначених сполук у тетрагідрофурані за наявності гідриду натрію приводить до утворення продуктів конденсації, вміст у яких кетенацеталів **3** згідно з результатами хроматомас-спектрів коливається в межах 50–60 %, через що їх не вдається виділити в індивідуальному стані. Однак оброблення неочищених продуктів надлишком соляної кислоти за кімнатної температури впродовж трьох діб дає змогу отримати цільові кислоти **4a-e** з виходами 38–47 %.

На підставі результатів досліджень авторів [14] вірогідною є схема реакції, згідно з якою гідроліз кетенацеталів **3** у цільові 5-імідазолілоцтові кислоти **4a-e** відбувається через проміжні продукти **A** та **B**:



1, 4, Ar=4-BrC₆H₄ (a), 3-MeC₆H₄ (b), 4-MeC₆H₄ (c), 4-MeOC₆H₄ (d), 1-C₁₀H₇(e)

Структура сполук **4a-e** надійно доведена результатами вимірювання їхніх ІЧ, ЯМР ¹H та ЯМР ¹³C спектрів. Зокрема, для сполук **4a-d** із просторово неутрудненим арильним замісником у положенні 1 імідазольного циклу екзоциклічна метиленова група описується синглетом у спектрах як ЯМР ¹H (3,52–3,60 м. ч.), так і ЯМР ¹³C (28,70–28,72 м. ч.). Натомість у спектрах ЯМР ¹H кислоти **4e** протони метиленової групи набувають діастеротопного характеру і виявляються як два дублети АВ системи при 3,43 і 3,20 м. ч. із КССВ 17,6 Гц. Така спектральна картина є свідченням атропізомерії молекули, зумовленої загальмованим обертанням об'ємного 1-нафтильного замісника:



Квантово-хімічні розрахунки виконували з використанням програмної оболонки Gaussian 09. Для оптимізації геометрії основного та перехідних станів використано теорію функціонала густини (DFT) із застосуванням гібридного обмінно-кореляційного функціонала електронної густини в узагальненому градієнтному наближенні B3LYP зі стандартним набором базисних функцій 6–31G(d) [15]. Для кожного оптимізованого перехідного стану частотний аналіз засвідчив єдину уявну частоту коливання. Для підтвердження правильності знайдених перехідних станів проводили візуальний огляд відповідного коливання [16].

(1-Арил-4-хлоро-1*H*-імідазол-5-іл)оцтові кислоти (4 а–е). До розчину 0,28 г (2,26 ммоль) (метилсульфініл)(метилтіо)метану (МСМТМ) (2) в 20 мл тетрагідрофурану додавали 0,11 г (2,7 ммоль) 60% гідриду натрію і перемішували 3 год. До реакційної суміші додавали 2,26 ммоль 4-хлороімідазоліл-5-карбальдегіду (1 а–е), кип'ятили 4 год, охолоджували та додавали 0,5 мл води. Органічний шар екстрагували дихлорометаном (2×20 мл), сушили сульфатом магнію, розчинник упарювали. До залишку додавали 8 мл 2*N* розчину хлоридної кислоти і залишали на три дні. Обережно підлужнювали концентрованим розчином карбонату натрію до рН 8, а потім підкислювали хлоридною кислотою до рН 1. Твердий продукт екстрагували етилацетатом (2×5 мл), сушили над MgSO₄, розчинник упарювали, залишок кристалізували із 80% водного етанолу.

[1-(4-Бромфеніл)-4-хлоро-1*H*-імідазол-5-іл]оцтова кислота (4а). Вихід – 47 %; $T_{\text{пл}} = 216\text{--}218$ °С. ІЧ спектр, ν , см⁻¹: 2 520–2 840 (COOH). Спектр ЯМР ¹H, δ : 3,60 (с, 2H, CH₂), 7,40 (д, 2H, $J = 7,6$ Гц, C₆H₄), 7,75 (д, 2H, $J = 7,6$ Гц, C₆H₄), 7,87 (с, 1H, H²_{імідазол}), 12,64 (ш. с, 1H, COOH). Спектр ЯМР ¹³C, δ : 28,78 (CH₂), 120,96, 127,27, 132,40, 135,00 (C_{Ar}), 121,97 (C⁵_{імідазол}), 128,31 (C⁴_{імідазол}), 135,82 (C²_{імідазол}), 169,63 (COOH). Знайдено, %: С 41,58; Н 2,68; N 8,62. [M+1]⁺ 316. C₁₁H₈BrClN₂O₂. Обчислено, %: С 41,87; Н 2,56; N 8,88. М 315,55.

[1-(3-Метилфеніл)-4-хлоро-1*H*-імідазол-5-іл]оцтова кислота (4б). Вихід – 45 %; $T_{\text{пл}} = 131\text{--}132$ °С. ІЧ спектр, ν , см⁻¹: 2 500–2 835 (COOH). Спектр ЯМР ¹H, δ : 2,36 (с, 3H, CH₃), 3,56 (с, 2H, CH₂), 7,21–7,49 (м, 4H, C₆H₄), 7,83 (с, 1H, H²_{імідазол}), 12,60 (ш. с, 1H, COOH). Спектр ЯМР ¹³C, δ : 20,49 (CH₃), 28,82 (CH₂), 120,91 (C⁵_{імідазол}), 122,24, 125,97, 129,30, 129,41, 135,58, 139,44 (C_{Ar}), 128,11 (C⁴_{імідазол}), 135,94 (C²_{імідазол}), 170,10 (COOH). Знайдено, %: С 57,73; Н 4,57; N 11,02. [M+1]⁺ 251. C₁₂H₁₁ClN₂O₂. Обчислено, %: С 57,50; Н 4,42; N 11,18. М 250,68.

[1-(4-Метилфеніл)-4-хлоро-1*H*-імідазол-5-іл]оцтова кислота (4с). Вихід – 46 %; $T_{\text{пл}} = 176\text{--}177$ °С. ІЧ спектр, ν , см⁻¹: 2 495–2 845 (COOH). Спектр ЯМР ¹H, δ : 2,38 (с, 3H, CH₃), 3,56 (с, 2H, CH₂), 7,30 (д, 2H, $J = 8,0$ Гц, C₆H₄), 7,35 (д, 2H, $J = 8,0$ Гц), 7,81 (с, 1H, H²_{імідазол}), 12,47 (ш. с, 1H, COOH). Спектр ЯМР ¹³C, δ : 20,40 (CH₃), 28,78 (CH₂), 121,01 (C⁵_{імідазол}), 125,16, 129,86, 133,18, 138,57 (C_{Ar}), 127,98 (C⁴_{імідазол}), 135,70 (C²_{імідазол}), 170,09 (COOH). Знайдено, %: С 57,24; Н 4,35; N 11,33. [M+1]⁺ 251. C₁₂H₁₁ClN₂O₂. Обчислено, %: С 57,50; Н 4,42; N 11,18. М 250,68.

[1-(4-Метоксифеніл)-4-хлоро-1*H*-імідазол-5-іл]оцтова кислота (4д). Вихід – 38 %; $T_{\text{пл}} = 203\text{--}205$ °С. ІЧ спектр, ν , см⁻¹: 2 510–2 830 (COOH). Спектр ЯМР ¹H, δ : 3,52 (с, 2H, CH₂), 3,80 (с, 3H, CH₃O), 7,07 (д, 2H, $J = 8,8$ Гц), 7,33 (д, 2H, $J = 8,8$ Гц), 7,77 (с, 1H, H²_{імідазол}), 12,58 (ш. с, 1H, COOH). Спектр ЯМР ¹³C, δ : 28,73 (CH₂), 55,32 (CH₃O), 114,47, 126,94, 128,39, 159,43 (C_{Ar}), 121,27 (C⁵_{імідазол}), 127,11 (C⁴_{імідазол}), 135,86 (C²_{імідазол}), 170,11 (COOH). Знайдено, %: С 53,78; Н 4,09; N 10,63. [M+1]⁺ 267. C₁₂H₁₁ClN₂O₃. Обчислено, %: С 54,05; Н 4,16; N 10,50. М 266,68.

{1-[4-(1-Нафтил)]-4-хлоро-1H-імідазол-5-іл}оцтова кислота (4e). Вихід – 42 %; $T_{пл} = 102\text{--}103\text{ }^\circ\text{C}$. ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 2 505–2 855 (COOH). Спектр ЯМР ^1H , δ : 3,20 (д, 1H, $J = 17,6$ Гц, CH), 3,43 (д, 1H, $J = 17,6$ Гц, CH), 7,26 (д, 1H, $J = 8,0$ Гц, C_{10}H_7), 7,55–7,66 (м, 4H, C_{10}H_7), 7,91 (с, 1H, $\text{H}^2_{\text{імідазол}}$), 8,08 (д, 1H, $J = 7,6$ Гц, C_{10}H_7), 8,14 (д, 1H, $J = 7,6$ Гц, C_{10}H_7), 12,31 (ш. с, 1H, COOH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ : 28,70 (CH_2), 121,52, 125,45, 125,89, 127,02, 127,80, 128,25, 129,57, 130,00, 131,42, 133,67 (C_{Ar}), 122,37 ($\text{C}^5_{\text{імідазол}}$), 127,91 ($\text{C}^4_{\text{імідазол}}$), 137,04 ($\text{C}^2_{\text{імідазол}}$), 170,21 (COOH). Знайдено, %: C 63,07; H 3,66; N 9,58. $[\text{M}+1]^+$ 287. $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{ClN}_2\text{O}_2$. Обчислено, %: C 62,84; H 3,87; N 9,77. M 286,72.

1. *Autong N. J., Gomez R. P., Shaber M. D.* et al. Design and in Vivo Analysis of Potent Non-Thiol Inhibitors of Farnesyl Protein Transferase // *J. Med. Chem.* 1999. Vol. 42. P. 3356–3368.
2. *Gwaltney S. L., O'Connor S. J., Nelson L. T. J.* et al. Aryl Tetrahydropyridine Inhibitors of Farnesyltransferase: Bioavailable Analogues with Improved Cellulor Potency // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2003. Vol. 13. P. 1363–1366.
3. *Wall M. J., Chen J., Meegalla S.* et al. Synthesis and Evaluation of Novel 3,4,6-Substituted 2-Quinolones as FMS Kinase Inhibitors // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2008. Vol. 18. P. 2097–2112.
4. *Paz M. M., Correa J. F., Cabeza M. J., Sardina F. J.* A Versative, Enantioselective, Stereocontrolled Synthesis of (1*S*,2*R*)-Imidazolglycerol // *Tetrahedron Lett.* 1996. Vol. 37. N 51. P. 9259–9262.
5. *Kochergin P.M., Reznichenko I.A., Gireva R.M., Aleksandrova E.V.* Synthesis and Some Conversion of Esters of 4-Nitro-5-Imidazolylmalonic, acetoacetic, and cyanoacetic acids // *Chem. Heterocycl. Comp.* 1999. Vol. 35. N 1. P. 51–57.
6. *Garner P., Ho W. B., Shin H.* The Asymmetric Synthesis of (-)-Quinocarcin via 1,3-Dipolar Cycloadditive Strategy // *J. Amer. Chem. Soc.* 1993. Vol. 115. P. 10742–10753.
7. Пат. 20110124643 A1 США, кл. C07D403/11. Pyridinopyridinone derivatives, preparation thereof and therapeutic use thereof / P. Belleverque, G. Lassalle, G. McCort, V. Martin, P. Savi, C. Volle-Challier. N 12/985,745; заявл. 08.07.2008; опубл. 26.05.2011.
8. *Ogura K., Ito Y., Tsuchihoshi G-i.* New Method for Preparation of Methyl Aryldithioacetates and Arylthioacetamides // *Synthesis.* 1980. N 9. P. 736–739.
9. *Garuti L., Giovanninetti G., Bova S., Chiarini A.* 1*H*-Indole Derivatives as Calcium Antagonists // *Arch. Pharm.* 1988. Vol. 321. P. 377–383.
10. *Ogura K., Tsuchihoshi G.* A new synthesis of phenylacetic acid derivatives using methyl methylthiomethyl sulfoxide // *Tetrahedron Lett.* 1972. Vol. 13. N 15. P. 1383–1386.
11. *Ogura K., Ito Y., Tsuchihoshi G-i.* A New Synthesis of Arylacetic Esters Starting from Aromatic Aldehyde by Use of Methyl (methylthio)methyl Sulfoxide // *Bull. Soc. Chem. Jpn.* 1979. Vol. 52. N 7. P. 2013–2022.
12. *Madsen C., Jensen A.A., Liljetors T.* et al. 5-Substituted Imidazole-4-acetic Acids Analogues: Synthesis, Modelling, and Pharmacological Characterization of a Series Novel γ -Aminobutyric Acids Receptor Agonists // *J. Med. Chem.* 2007. Vol. 50. P. 4147–4161.
13. *Черноус В. А., Грозав А. Н., Вовк М. В.* Химия и биологическая активность азолов // *Lambert Acad. Publ.* 2014. С. 75–106.

14. *Hewson A. T., Richardson S. K., Sharpe D. A.* Acid Catalised Reactions of Aryl Ketene Dithioacetal S-Oxides: Synthesis of Chloroketene Thioacetals and Thioesters // *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1.* 1990. P. 2967–2970.
15. *Lunazzi L., Mancinelli M., Mazzanti A., Pierini M.* Stereomutation of axially chiral aryl coumarins // *J. Org. Chem.* 2010. Vol.75. P. 5927–5933.
16. Gaussview 5.0.8, Gaussian Inc., 2008.

SYNTHESIS OF (1-ARYL-4-CHLORO-1H-IMIDAZOLE-5-YL)ACETIC ACIDS

O. Melnyk^{1*}, D. Melnyk¹, V. Chornous², N. Melnychenko², M. Vovk³

¹*Ivano-Frankivsk National Medical University,
Halytska Str., 2, 76018 Ivano-Frankivsk, Ukraine
e-mail: ok_mel@ukr.net*

²*Bukovinian State Medical University,
Theatralna sq., 2, 58000 Chernivtsi, Ukraine
e-mail: vchornous@gmail.com*

³*Institute of Organic Chemistry, National Academy of Sciences of Ukraine,
Murmanska Str., 5, 02660 Kyiv, Ukraine
e-mail: mvovk@i.com.ua*

Take into account the strong biophoric potential of 5-carbofunctional 4-chloroimidazoles, was developed method for the synthesis of its new members, which connect imidazole and carboxymethylene fragments. Synthetic approach for preparation (1-aryl-4-chloro-1H-imidazole-5-yl)acetic acids was proposed, which is based on the condensation of 5-formyl-4-chloroimidazoles with (methylsulfinyl)(methylthio)methane. It is shown, that result of heating these reagents in tetrahydrofuran in the presence of sodium hydride is the formation of the corresponding S,S(O)-keten acetals. Hydrolysis of the last one by hydrochloric acid leads to the target compounds with yields 38-47%. For (1-naphthyl-4-chloro-1H-imidazol-5-yl)acetic acid by ¹H NMR spectroscopy atropoisomeric effect was fixed, caused by restricted rotation of sizable 1-naphthyl substituent. By quantum-chemical method using density functional theory (DFT) was determined that through steric overload which causes the hydrogen atom in the 8 position of naphthalene cycle, transition state of the naphthalene ring in *syn*- position to carboxymethylene group has a higher energy than in the case of *anti*- position. The corresponding values of rotational energy are 25.5 kcal/mol and 18.9 kcal/mol (107 kJ/mol and 79 kJ/mol).

Key words: imidazole derivatives, imidazole-5-acetic acids, 5-formyl-4-chloroimidazoles, (methylsulfinyl)(methylthio)-methane, Knoevenagel condensation, synthesis.

Стаття надійшла до редколегії 02.10.2015

Прийнята до друку 12.01.2016