

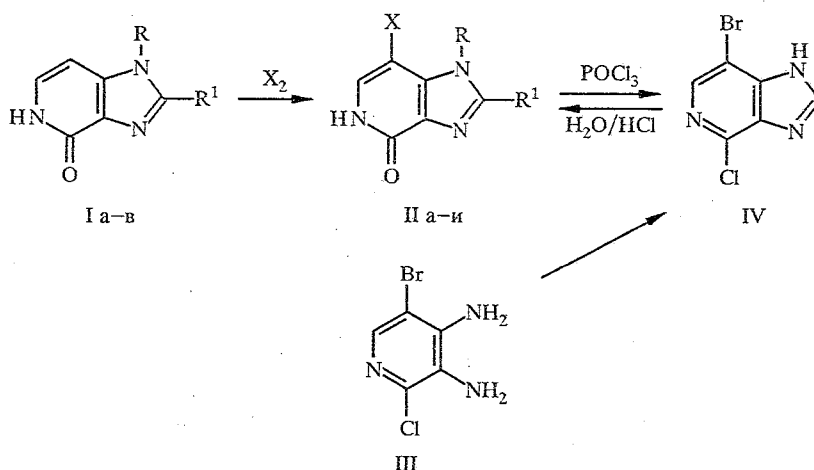
Ю. М. Ютилов, И. А. Свертилова

### ГАЛОГЕНИРОВАНИЕ ОКСОПРОИЗВОДНЫХ ИМИДАЗО[4,5-с]ПИРИДИНА

Незамещенный имидазо[4,5-с]пиридин не реагирует с хлором, бромом и йодом как на холоду, так и при нагревании до 160 °С. Введение оксогруппы настолько активирует систему, что она легко подвергается галогенированию. При этом из 4-оксопроизводного имидазо[4,5-с]пиридина образуются 7-галогензамещенные, а из 2-оксопроизводных — 4,7-дигалогензамещенные.

Имидазо[4,5-с]пиридин и его 1- и 3-метилпроизводные оказались пассивными не только в реакции нитрования [1], но и бромирования. Нагревание этих оснований с бромом в кипящей уксусной или же бромистоводородной кислоте при температурах до 160 °С не дает никаких результатов, если не считать молекулярных комплексов, которые образуются из них уже на холоду.

Ранее мы показали, что сильное активирующее действие оксогруппы, введенной в положение 2 молекулы имидазо[4,5-с]пиридина, позволяет легко осуществлять нитрование соединений этого ряда [1]. Отталкиваясь от этого наблюдения, мы изучили поведение имидазо[4,5-с]пиридин-4-она (Ia), его 1- и 2-метилпроизводных (Iб, в) в условиях реакций хлорирования, бромирования и йодирования. Как и следовало ожидать, соединение Ia реагирует с эквивалентом брома при 100 °С в уксусной кислоте в присутствии ацетата натрия, превращаясь исключительно в 7-бром-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-4-он (IIб) с выходом, превышающим 80%. Увеличение количества брома в 2...3 раза не ведет к образованию других продуктов реакции. Строение бромиды IIб установлено его встречным синтезом: циклизацией описанного ранее [2] 2-хлор-5-бром-3,4-диаминопиридина (III) в 4-хлор-7-бромимидазо[4,5-с]пиридин (IV) и гидролизом последнего при нагревании с разбавленной HCl. В свою очередь, продукт бромирования основания Ia — соединения IIб кипячением с POCl<sub>3</sub> можно превратить в дигалогенид IV. В спектре ПМР бромиды IIб в CF<sub>3</sub>COOH имеется только два



IIa, г, ж X = Cl; IIб, д, з X = Br; IIв, е, и X = I; Ia, в, IIa—в, ж—и R = H; IIб, IIг—е R = Me; IIв, IIж—и R<sup>1</sup> = Me; Ia, б, IIa—е R<sup>1</sup> = H

Характеристики 7-галогенозамещенных имидазо[4,5-с]пиридин-4-онов IIa—и

Соединение	Брутто-формула	T <sub>пл.</sub> , °C*	Спектр ПМР, δ м. д. (в CF <sub>3</sub> COOH)			Выход, %
			1-CH <sub>3</sub> , с	2-Н, с	6-Н, с	
IIa	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ClN <sub>3</sub> O	378...379	—	9,31	7,85	90
IIб	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> BrN <sub>3</sub> O	329...330	—	9,33	7,88	83
IIв	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> IN <sub>3</sub> O	301...303	—	9,36	8,08	60
IIг	C <sub>7</sub> H <sub>6</sub> ClN <sub>3</sub> O	266...267	4,51	9,21	7,91	42
IIд	C <sub>7</sub> H <sub>6</sub> BrN <sub>3</sub> O	284...285	4,50	9,23	7,86	88
IIе	C <sub>7</sub> H <sub>6</sub> IN <sub>3</sub> O	247...248	4,50	9,23	7,95	88
IIж	C <sub>7</sub> H <sub>6</sub> ClN <sub>3</sub> O	361...362	—	2,97* <sup>2</sup>	7,77	70
IIз	C <sub>7</sub> H <sub>6</sub> BrN <sub>3</sub> O	313...314	—	2,96* <sup>2</sup>	7,86	72
IIи	C <sub>7</sub> H <sub>6</sub> IN <sub>3</sub> O	287...288	—	2,97* <sup>2</sup>	7,82	65

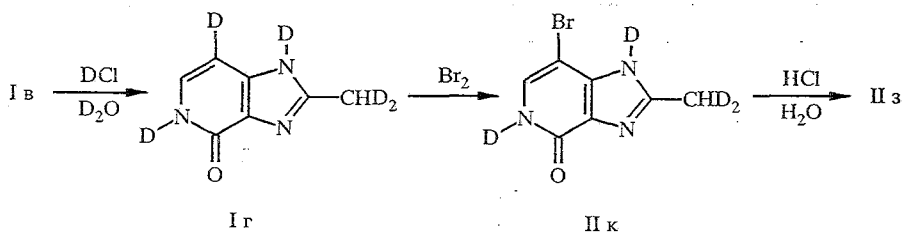
\* Соединения IIб,в перекристаллизованы из ДМСО. IIг—и — из воды, IIа очищено пересаживанием аммиаком из раствора в 10% соляной кислоте.

\*2 Сигнал 2-CH<sub>3</sub>, с.

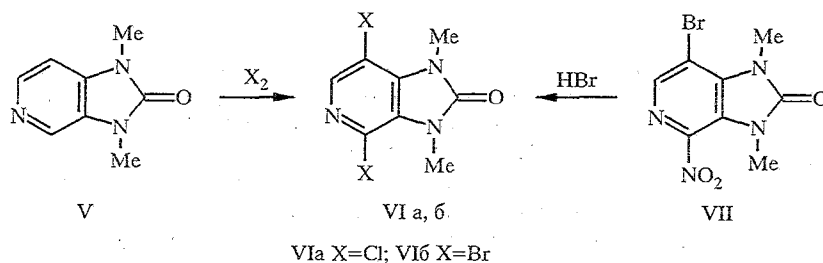
сигнала: синглет при 9,33 м. д. принадлежит протону 2-Н, а синглет при 7,88 м. д. соответствует атому 6-Н. Бромирование оснований IIб,в также приводит к их 7-замещенным IIд,з. Аналогично, с образованием 7-хлорпроизводных IIа,г,ж протекает хлорирование имидазопиридинов IIа—в при нагревании их с хлористым сульфурилом в уксусной кислоте. Непосредственное действие хлора на эти соединения приводит к осмолению реакционной массы, из которой выделить и идентифицировать продукты реакции не представляется возможным.

Гладко проходит йодирование 4-оксоимидазопиридинов IIа—в при действии на них йода в водно-щелочной среде. При этом, как в случае хлорирования и бромирования, замещение осуществляется в положении 7 пиридинового кольца (соединения IIв,е,и). В спектрах ПМР полученных галогенидов IIа,в—и синглет, отвечающий атому 6-Н, имеет значения 7,77...7,91 м. д. (см. табл.).

Следует обратить внимание на аналогию в протекании реакций галогенирования и дейтерообмена 4-оксоимидазопиридинов IIа—в, что может свидетельствовать об электрофильном типе замещения в первой реакции. Действительно, в результате нагревания основания IIв с дейтеросоляной кислотой при 145...150 °C в течение 10 ч получено вещество, в спектре ПМР которого (в ДМСО-D<sub>6</sub>) имеется только один ароматический синглет при 7,20 м. д. вместо двух дублетов вицинальных протонов 6-Н и 7-Н (7,16 и 6,40 м. д. соответственно с КССВ 6,6 Гц) в спектре исходного основания IIв. Сигнал 2-CH<sub>3</sub> группы (3,27 м. д.) почти не меняет своего положения после дейтерирования основания IIв, но интегральная интенсивность его снижается втрое, что свидетельствует о замещении двух атомов водорода метильной группы на дейтерий. Это позволяет приписать продукту дейтерирования соединения IIв строение 7-дейтеро-2-дидейтерометилимидазо[4,5-с]пиридин-4-она (IIг). Таким образом, катион дейтерия электрофильно замещает протон в положении 7 исходного соединения IIв. Данный вывод нашел подтверждение и в том, что в результате бромирования дейтеросоединения IIг, выполненного аналогично бромированию оснований IIа—в, но в дейтероуксусной кислоте, был получен бромид IIк, в спектре ПМР которого сохранился сигнал ароматического протона (6-Н 7,23 м. д. в ДМСО-D<sub>6</sub>). Такой же сигнал (7,24 м. д.) имеет и известный 7-бром-2-метилимидазо[4,5-с]пиримидин-4-он (IIз). После нагревания бромида IIк с соляной кислотой происходит полная замена в его молекуле атомов дейтерия на водород и полученное основание полностью совпадает по своим характеристикам с бромидом IIз.

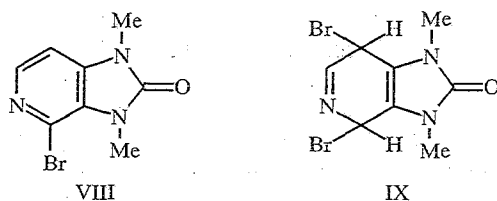


Своеобразно протекает галогенирование 2-оксоимидазо[4,5-с]пиридина. Бромирование 1,3-диметил-1,3-дигидро-2Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-она (V) в кипящей уксусной кислоте с ацетатом натрия приводит, независимо от количества вводимого в реакцию брома, к 4,7-дибромпроизводному VIб. Наилучший выходом (82%) получен с 3 молями брома на моль основному V. Аналогично, с образованием 4,7-дихлор-1,3-диметилимидазо[4,5-с]пиридин-2-она (VIа) протекает хлорирование соединения V газообразным хлором или при нагревании его с избытком хлористого сульфурла.



Строение дибромида VIб доказано его идентичностью с продуктом реакции 4-нитро-7-бром-1,3-диметилимидазо[4,5-с]пиридин-2-она (VII) с бромистоводородной кислотой, в результате которой нитрогруппа замещается на атом брома [3]. Спектры ПМР галогенидов VIа,б (см. табл.) помимо сигналов N-метильных групп имеют только по одному синглету 6-Н (8,43 и 8,52 м. д.).

Попытка получить дибромид VIб из 4-бром-1,3-диметилимидазо[4,5-с]пиридин-2-она (VIII) [3] неожиданно дала отрицательный результат. Ввести в молекулу этого соединения второй атом брома не удалось даже в довольно жестких условиях и с избытком реагента. Тот факт, что при бромировании основания V не образуется продукт монозамещения в его молекуле, может свидетельствовать в пользу механизма электрофильного 1,4-присоединения молекулы галогена к диеновому фрагменту пиридинового ядра с промежуточным образованием структуры типа IX. Окисление молекул с такой структурой избытком галогена и должно приводить к галогенидам строения VI. В таком случае не исключено, что неудачная попытка бромирования монобромидом VIII связана с невозможностью присоединения молекулы брома к молекуле соединения VIII из-за стерических препятствий, создаваемых уже имеющимся в ядре атомом брома. Однако ситуация принципиально меняется, если от бромиды VIII перейти к другим соединениям, содержащим вместо атома брома алкоксигруппу.





Гидрохлорид 1-метилимидазо[4,5-с]пиридин-4-она (Iв,  $C_7H_8ClN_3O$ ) получают кипячением 15,1 г (90 ммоль) 4-хлор-1-метилимидазо[4,5-с]пиридина [6] в 100 мл 85%  $HCOOH$  в течение 5 ч с последующим упариванием раствора и нагреванием остатка с 30 мл конц.  $HCl$  в течение 2 ч. После отгонки досуха соляной кислоты приливают к остатку 50 мл спирта и отфильтровывают белый осадок. Выход 15,7 г (94%).  $T_{пл}$  257...258 °C (иглы, из спирта).

7-Бромимидазо[4,5-с]пиридин-4-он (Iб). А. К раствору 2,7 г (20 ммоль) пиридона Ia и 1,64 г (20 ммоль) безводного ацетата натрия в 30 мл ледяной  $CH_3COOH$  добавляют по каплям раствор 1,3 мл (4 г, 25 ммоль) брома в 2 мл  $CH_3COOH$ . Смесь нагревают 1 ч на кипящей водяной бане, охлаждают и выливают на лед. После нейтрализации аммиаком выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой и сушат. Выход 3,55 г (83%). Слегка окрашенные в розовый цвет призмы с  $T_{пл}$  329...330 °C (из ДМСО).

Этим же способом из основания Iв и гидрохлорида Iб получают бромиды Пд,з (таблица).

Б. Смесь 0,23 г (1 ммоль) соединения IV и 3 мл 20% соляной кислоты кипятят 6 ч. Раствор упаривают досуха, к остатку добавляют 2 мл воды и нейтрализуют раствор аммиаком до pH 7. Осадок отфильтровывают, промывают водой и сушат. Выход 0,13 г (62%).  $T_{пл}$  328...329 °C. Смешанная проба продукта с образцом, полученным по способу А, на дает депрессии температуры плавления. Спектры ПМР обоих соединений идентичны.

4-Хлор-7-бромимидазо[4,5-с]пиридин (IV,  $C_6H_3BrClN_3$ ). А. Добавляют 0,66 г (3 ммоль) 2-хлор-5-бром-3,4-диаминопиридина (III) к смеси 4 мл ортомуравьиного эфира и 4 мл уксусного ангидрида. Реакционную массу кипятят 3 ч. Избыток реагентов отгоняют в вакууме водоструйного насоса, к остатку добавляют 3 мл воды и нейтрализуют аммиаком до pH 8. Продукт реакции отфильтровывают, сушат и кристаллизуют из изопропанола. Светло-бежевые призмы с  $T_{пл}$  264...265 °C. Выход 0,67 г (97%).

Б. Нагревают 0,43 г (2 ммоль) бромпиридона Пб 7 ч в запаянной ампуле при 150 °C с 4 мл (6,6 г, 43 ммоль) свежерегеннанной хлорокиси фосфора. После отгонки  $POCl_3$  в вакууме водоструйного насоса сиропообразный остаток смешивают со льдом и нейтрализуют бикарбонатом аммония (до pH 7). Осадок отфильтровывают и сушат. Получают 0,35 г (76%) вещества, смешанная проба которого не дает депрессии температуры плавления с образцом, полученным по способу А.

7-Хлоримидазо[4,5-с]пиридин-4-он (IIа). Нагревают на кипящей водяной бане 3 ч смесь 1,4 г (10 ммоль) основания Ia, 20 мл уксусной кислоты и 1,2 мл (15 ммоль) хлористого сульфурила. Избыток последних отгоняют, к остатку приливают 5 мл ледяной воды и нейтрализуют аммиаком до pH 6. Сиреневый осадок отфильтровывают, промывают водой и сушат. Выход 1,6 г (90%). После переосаждения аммиаком из соляно-кислого раствора продукт реакции плавится при 378...379 °C.

В тех же условиях из соединений Iб, в получают соответствующие 7-хлорпроизводные Пг,ж.

7-Йодимидазо[4,5-с]пиридин-4-он (IIв). К раствору 1 г (7,2 ммоль) поташа в 15 мл воды добавляют 0,7 г (5,2 ммоль) основания Ia и к полученной взвеси добавляют порциями 1,3 г (10 ммоль) тщательно растертого йода. Выдерживают реакционную массу 1 ч при 60 °C (на бане) и 1 ч при 100 °C. При этом наблюдается переход окраски от темно-сиреневой до светло-розовой. Реакционную массу подкисляют соляной кислотой, доводят pH до 6 и отфильтровывают осадок. Выход 0,81 г (60%),  $T_{пл}$  301...303 °C (призмы, из ДМСО).

Аналогично из соединений Iб, в получают йодиды Пе,и.

2-Дидейтерометил-1(3),5,7-тридейтероимидазо[4,5-с]пиридин-4-он (Iг,  $C_7H_2D_5N_3O$ ). Нагревают 0,75 г (5 ммоль) основания Iв с 5 мл конц.  $DCl$  в запаянной ампуле при 145...150 °C 10 ч. Содержимое ампулы упаривают досуха, остаток растворяют в 5 мл  $D_2O$  и нейтрализуют поташом. Светло-бежевый осадок отфильтровывают, промывают минимальным количеством  $D_2O$  и сушат. Выход 0,65 г (86,6%). Призмы с  $T_{пл}$  369...370 °C (из  $D_2O$ ). Спектр ПМР (ДМСО- $D_6$ ): 3,27 (1H, с, 2- $CHD_2$ ), 7,20 (1H, с, 6-II). Смешанная проба с недеитерированным основанием Iв не дает депрессии температуры плавления.

7-Бром-2-дидейтерометил-1(3),5-дидейтероимидазо[4,5-с]пиридин-4-он (IIк) получают бромированием 0,3 г (2 ммоль) дейтерированного имидазолон I г действием 0,2 мл (0,63 г, 3,9 ммоль) брома в 3 мл  $CD_3COOD$ , как описано для недеитерированного имидазолон Iв. Выход 0,32 г (70%).  $T_{пл}$  313...314 °C (из ДМСО- $D_6$ ).

При нагревании 0,15 г (1 ммоль) бромимидазопиридона IIк с 2 мл конц.  $HCl$  в запаянной ампуле при 120...125 °C 5 ч с последующим упариванием раствора и подщелачиванием остатка

водным аммиаком получают недегидрированный 7-бром-2-метилимидазо[4,5-с]пиридон-4, спектр ПМР которого идентичен спектру бромида Пз.

4,7-Дибром-1,3-диметил-1,3-дигидро-2Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-он (VIб). К раствору 0,25 г (1,5 ммоль) основания V [3] и 0,25 г (3 ммоль) ацетата натрия в 5 мл ледяной  $\text{CH}_3\text{COOH}$  добавляют 0,23 мл (0,72 г, 4,5 ммоль) брома и смесь нагревают при слабом кипении 5 ч. Избыток кислоты отгоняют, остаток растворяют в 5 мл воды и нейтрализуют аммиаком (рН 7). Бесцветный осадок отфильтровывают, промывают водой и сушат. Выход 0,4 г (83%). Иглы с  $T_{\text{пл}}$  (из *n*-гексана). По данным [3],  $T_{\text{пл}}$  164 °С.

После нагревания в аналогичных условиях 0,15 мл (0,47 г, 3 ммоль) брома и 0,24 г (1 ммоль) бромида VIII в 3 мл  $\text{CH}_3\text{COOH}$  в присутствии 0,16 г (2 ммоль)  $\text{CH}_3\text{COONa}$  выделяют 0,22 г (91%) исходного 4-бромпроизводного VIII.

4,7-Дихлор-1,3-диметил-1,3-дигидро-2Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-он (VIа,  $\text{C}_8\text{H}_7\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}$ ). А. Через раствор 0,32 г (2 ммоль) соединения V и 0,16 г (2 ммоль)  $\text{CH}_3\text{COONa}$  в 5 мл ледяной  $\text{CH}_3\text{COOH}$  пропускают при энергичном перемешивании хлор, полученный из 1 г  $\text{KMnO}_4$  и 6,2 мл конц.  $\text{HCl}$ . Раствор мутнеет и наблюдается выпадение белого осадка. Массу нагревают 3 ч на кипящей водяной бане, упаривают до 1/3 первоначального объема и нейтрализуют аммиаком (рН 7). Осадок отфильтровывают и после сушки кристаллизуют из *n*-гексана. Белоснежные иглы с  $T_{\text{пл}}$  129...130 °С. Выход 0,25 г (54%). Спектр ПМР ( $\text{CF}_3\text{COOH}$ ): 3,91 (3H, с, 1- $\text{CH}_3$ ), 4,00 (3H, с, 3- $\text{CH}_3$ ), 8,43 (1H, с, 6-H).

Б. Кипятят 4 ч смесь 0,32 г (2 ммоль) имидазолон V с 6 мл (10 г, 74 ммоль) хлористого сульфурита. Последний отгоняют, к остатку добавляют 2 мл воды и выделяют дихлорид по методу А. Выход 0,15 г (32,3%).

7-Бром-4-метокси-1,3-диметил-1,3-дигидро-2Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-он (XIа,  $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{BrN}_3\text{O}_2$ ). А. Добавляют 0,2 мл (0,64 г, 4 ммоль) брома при энергичном перемешивании к раствору 0,78 г (4 ммоль) основания Xа и 0,4 г (5 ммоль)  $\text{CH}_3\text{COONa}$  в 5 мл ледяной  $\text{CH}_3\text{COOH}$ . Сразу же выпадает ярко-желтый осадок. Массу нагревают 1 ч при 80...85 °С, охлаждают, выливают на лед и нейтрализуют аммиаком. Бесцветный осадок отфильтровывают, хорошо отжимают и сушат. Выход 0,86 г (79%). Иглы, собранные в звездочки, с  $T_{\text{пл}}$  139...140 °С (из *n*-гексана). Спектр ПМР ( $\text{CF}_3\text{COOH}$ ): 3,76 (3H, с, 1- $\text{CH}_3$ ), 3,91 (3H, с, 3- $\text{CH}_3$ ), 8,02 (1H, с, 6-H), 4,76 м. д. (3H, с,  $\text{OCH}_3$ ).

Б. К раствору 0,12 г (3 ммоль)  $\text{NaOH}$  в 6 мл метанола добавляют 0,6 г (2 ммоль) соединения VII [3] и смесь кипятят 3 ч. Спирт отгоняют досуха и извлекают продукт реакции горячим хлороформом. После отгонки растворителя получают 0,54 г (95%) вещества, смешанная проба которого (после перекристаллизации из *n*-гексана) не даст депрессии температуры плавления с образцом, полученным по методу А.

7-Бром-4-этокси-1,3-диметил-1,3-дигидро-2Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-он (XIб,  $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{BrN}_3\text{O}_2$ ). А. Получают аналогично соединению XIа (метод А) из 0,4 г (2 ммоль) основания Xб, 0,2 г (2,4 ммоль) ацетата натрия, 0,1 мл (0,32 г, 2 ммоль) брома в 5 мл  $\text{CH}_3\text{COOH}$ . Выход 0,5 г (87%). Длинные бесцветные иглы с  $T_{\text{пл}}$  129...130 °С (из *n*-гексана). Спектр ПМР ( $\text{CF}_3\text{COOH}$ ): 3,79 (3H, с, 1- $\text{CH}_3$ ), 3,98 (3H, с, 3- $\text{CH}_3$ ), 8,09 (1H, с, 6-H), 1,54 (3H, т,  $\text{CH}_3$ ,  $J = 7,1$  Гц), 4,69 м. д. (2H, кв,  $\text{O}-\text{CH}_2$ ,  $J = 7,1$  Гц).

Б. Получают аналогично методу Б для соединения XIа из 0,12 г (3 ммоль)  $\text{NaOH}$  и 0,58 г (2 ммоль) нитробромпроизводного VII в 10 мл этанола. Выход 0,58 г (количественный).  $T_{\text{пл}}$  130 °С.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ютилов Ю. М., Свертилова И. А. // ХГС. — 1986. — № 1. — С. 97.
2. Wiczorek J. S., Talik T. // Roczn. Chem. — 1962. — Vol. 36. — P. 967.
3. Ютилов Ю. М., Свертилова И. А. // ХГС. — 1994. — № 8. — С. 1071.
4. Roos K. S., Salemink C. A. // Rec. trav. chim. — 1969. — Vol. 88. — P. 1263.
5. Salemink C. A., Wan der Want C. W. // Rec. trav. chim. — 1949. — Vol. 68. — P. 1013.
6. Стеценко А. В., Мирошниченко Н. С. // Укр. хим. журн. — 1973. — Т. 39. — С. 703.