

Ю. М. Ютилов, И. А. Свертилова

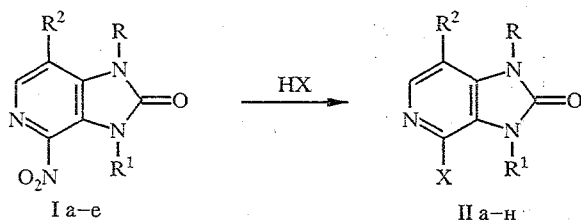
СИНТЕЗ И СВОЙСТВА 4-ГАЛОГЕНПРОИЗВОДНЫХ ИМИДАЗО[4,5-с]ПИРИДИН-2-ОНА

Нитрогруппа в молекулах 4-нитропроизводных имидазо[4,5-с]пиридин-2-он-ов довольно подвижна и может замещаться при нагревании с галогенводородными кислотами с образованием соответствующих 4-галогенидов. Метильная группа в положении 3 бицикла способствует резкому увеличению подвижности нитрогруппы, но изомерные 5-нитропроизводные не реагируют с бромисто- и хлористоводородными кислотами. Рассмотрены некоторые реакции и превращения 4-хлоримидазо[4,5-с]пиридин-2-она.

Изучая химические свойства 4-нитро-1,3-дигидро-2Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-она (Ia) и его производных Iб—е [1], мы обратили внимание на способность нитрогруппы в молекулах этих соединений замещаться на атомы галогенов при взаимодействии с хлористо- и бромистоводородными кислотами [2, 3], что можно сравнить с аналогичными превращениями в ряду 2- и 4-нитропиридинов [4, 5].

Действительно, нагревание соединений Ia,б с концентрированной соляной кислотой при 150...160 °С сопровождается выделением окислов азота и приводит к образованию веществ, тождественных известным 4-хлор-1,3-дигидро-2Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ону (IIa) и его 1-метилпроизводному IIб [6].

Взаимодействием нитросоединений Ia,б с бромистоводородной кислотой в тех же условиях были получены 4-бромимидазопиридин-2-оны IIж,з. Однако оказалось, что метильная группа при атоме N(3) в молекулах таких соединений, как Iв,г,е, не только не препятствует замещению нитрогруппы на атомы хлора или брома, но, напротив, значительно облегчает его. Названные соединения начинают заметно реагировать с упомянутыми кислотами уже при температуре выше 50 °С. При непродолжительном кипячении реакционной смеси они превращаются в галогениды IIв,г,е,,и,к,м с высокими выходами. Течение реакции легко контролировать вначале визуально по выделению двуоксида азота, а в конце — с помощью йодокрахмальной бумажки в парах над реакционной смесью. Если реакцию вести в присутствии мочевины, то окислы азота не выделяются. Нагреванием нитросоединения Iг с 42% фтористоводородной кислотой и мочевиной получен 4-фтор-1,3-диметилимидазо[4,5-с]пиридин-2-он (IIн) с выходом 67%. Взаимодействие же рассматриваемых нитросоединений с йодистоводородной кислотой приводит, как было показано ранее [1], только к образованию соответствующих аминов.



Ia, IIa,ж R = R¹ = R² = H; Iб, IIб,з R¹ = R² = H, R = CH₃; Iв, IIв,и R = R² = H, R¹ = CH₃; Iг, IIг,к,н R¹ = R = CH₃, R² = H; Iд, IIд,л R = R¹ = H, R² = Br; Iе, IIе,м R = R¹ = CH₃, R² = Br; IIa—e X = Cl; IIж—м X = Br; IIн X = F

4-Галогензамещенные имидазо[4,5-с]пиридин-2-оны (Пб—н)

Соединение	Брутто-формула	$T_{пл}, ^\circ C^*$	Выход, %
Пб	—	267...268* ²	95
Пв	$C_7H_6ClN_3O$	316...317	80
Пг	$C_8H_8ClN_3O$	199...200	96
Пд	$C_6H_3BrClN_3O$	400	87
Пе	$C_8H_7BrClN_3O$	152...153	84
Пж	$C_6H_4BrN_3O$	334...336	80
Пз	$C_7H_6BrN_3O$	284...285	70
Пи	$C_7H_6BrN_3O$	313	66
Пк	$C_8H_8BrN_3O$	194	87
Пл	$C_6H_3Br_2N_3O$	400	60
Пм	$C_8H_7Br_2N_3O$	164	94
Пн	$C_8H_8FN_3O$	159...160	67

* Соединения Пб,г,е,з,и,к перекристаллизованы из спирта, Пд,л — из ДМФА, Пв — из нитрометана, Пм — из гексана, Пн — из диоксана, Пж — пересаждали аммиаком из раствора в разбавленной (1 : 10) соляной кислоте.

*² По данным [6] $T_{пл}$ 267...268. $^\circ C$.

Заменой нитрогруппы в молекулах соединений Пд,е на галоген синтезированы прежде неизвестные 4,7-дигалогениды Пд,е,л,м. Исходное нитросоединение Пд было получено в условиях, подобных описанным ранее [1], нитрованием 7-бромимидазо[4,5-с]-пиридин-2-она (III), а в результате метилирования соединения Пд в щелочной среде синтезировано соединение Пе. В свою очередь основание III образуется при сплавлении 5-бром-3,4-диаминопиридина [7] с мочевиной.

Спектры ПМР галогенидов Пб—г, з—к однотипны и аналогичны спектрам исходных нитросоединений [1] (табл. 2). Вследствие спин-спинового взаимодействия с атомом фтора в ПМР спектре основания Пн наблюдается расщепление сигналов одной из N-метильных групп ($J_{FH} = 1; 2$ Гц) и атома Н-6 ($J_{FH} = 1,9$ Гц).

Интересно отметить, что изомерные соединениям Па—г 5-нитро-1,3-дигидро-2Н-имидазо[4,5-б]пиридин-2-он и его N-замещенные [8] не

Таблица 2

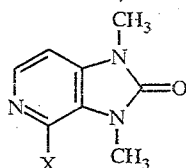
Спектры ПМР соединений Пб—г, з—н в CF_3COOH

Соединение	Химический сдвиг, δ , м. д.				КССВ, $J_{6,7}$, Гц
	1-CH ₃	3-CH ₃	6-Н д	7-Н д	
Пб	3,70	—	8,50	7,69	6,9
Пв	—	3,88	8,36	7,82	6,6
Пг	3,70	3,90	8,40	7,61	6,7
Пз	3,69	—	8,46	7,65	6,7
Пи	—	3,93	8,44	7,87	7,0
Пк	3,64	3,91	8,40	7,61	6,8
Пл	—	—	8,45	—	—
Пм	3,92	4,01	8,52	—	—
Пн	3,70	3,79*	8,26* ²	7,56	6,7

* $J_{FH} = 1,2$ Гц, дублет.
*² $J_{FH} = 1,9$ Гц, мультиплет.

реагируют с бромистоводородной и соляной кислотами при температуре до 190 °С. Повышенная подвижность нитрогруппы в молекулах соединений Iв,г,е соответствует представлению о стерическом взаимодействии нитрогруппы и метильной группы в положении 3. В результате нарушается планарность молекулы из-за поворота плоскости нитрогруппы по отношению к плоскости бицикла. Это в свою очередь должно привести к понижению порядка связи C—NO₂ и усилению ее поляризации. Действительно, сравнением интенсивности длинноволновых полос поглощения в УФ области спектра (в воде) соединений Iг ($\epsilon = 3980 \pm 100$, $\lambda_{\max} = 340$ нм) и 4-нитро-1-метилимидазо[4,5-с]пиридин-2-она (Iб) ($\epsilon = 5490 \pm 100$, $\lambda_{\max} = 342$ нм), в котором нитрогруппа не испытывает пространственных помех (модельное соединение), удалось установить наличие поворота нитрогруппы относительно связи C₍₄₎—N и определить, используя данные [9], величину угла поворота, которая в данном случае оказалась равной $32 \pm 2^\circ$ (при температуре определения 25 °С).

Имидазолон IIа и его 1,3-диметилпроизводное IIг не изменяются при кипячении с избытком концентрированного водного или спиртового раствора едкой щелочи в течение 3...5 ч, а также не гидролизуются соляной кислотой. Однако в молекуле соединения IIг атом хлора может быть замещен при действии цианида калия, тиомочевины, гидразингидрата или же анилина соответственно на циано-, меркапто-, гидразино- и фениламиногруппу с образованием соединений IVа—г. Нагреванием хлорида IIг с йодистоводородной кислотой был получен в результате элиминирования атома хлора 1,3-диметил-1,3-дигидро-2Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-он (IVд). Однако следует отметить, что по неизвестной причине превращение хлорида IIг в основание IVд не всегда воспроизводится. Последнее соединение удалось получить также десульфированием тиона IVб разбавленной азотной кислотой. Особенно высокие и стабильные выходы основания IVд достигнуты при окислительном элиминировании гидразиногруппы в молекуле соединения IVв с помощью азобензола при 170 °С. При этом азобензол восстанавливается до гидробензола.



IV а-д

IV а X = CN; б X = SH; в X = NHNH₂; г X = C₆H₅NH; д X = H

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ПМР записаны на спектрометре Tesla-467 (60 МГц) в CF₃COOH, внутренний стандарт ТМС. УФ спектры сняты на приборе Спектротом-204 в воде. Концентрация растворов 10⁻⁴ моль/л. Соединения Ia—г получены по методикам [1].

Данные элементного анализа синтезированных соединений на С, Н, N, Cl, Br соответствуют вычисленным.

7-Бром-1,3-дигидро-2Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-он (III, C₆H₄N₃BrO). Сплавляют 5,64 г (30 ммоль) 5-бром-3,4-диаминопиридина [7] с 3,6 г 60 ммоль мочевины в течение 1 ч при 175...180 °С. Затвердевшую массу растирают, смешивают с 20 мл воды и фильтруют. После пересаживания соляной кислотой из 5% раствора щелочи получают светло-серые призмы с T_{пл} 376...377 °С. Выход 6 г (93,4%).

4-Нитро-7-бром-1,3-дигидро-2Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-он (Id, C₆H₃BrN₄O₃). Раствор 5,35 г (25 ммоль) основания в 15 мл конц. H₂SO₄ смешивают при охлаждении ледяной водой с раствором 7 г (69 ммоль) нитрата калия в 15 мл конц. H₂SO₄. Смесь нагревают 2 ч при 100 °С,

охлаждают, выливают на лед и нейтрализуют водным аммиаком до pH 6. Осадок отфильтровывают, промывают холодной водой и сушат. Выход 5,8 г (90%). После перекристаллизации из диметилсульфоксида $T_{пл}$ 352...353 °C (призмы).

4-Нитро-7-бром-1,3-диметил-1,3-дигидро-2Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-он (Ie, $C_8H_7BrN_4O_3$). К раствору 5,2 г (20 ммоль) нитросоединения Id в 42 мл 7,5% раствора NaOH добавляют по каплям 5,9 мл (7,98 г, 63 ммоль) диметилсульфата с такой скоростью, чтобы температура реакционной массы не превышала 33...35 °C. Через 10...15 мин наблюдается изменение окраски раствора от ярко-малиновой до желтой и выпадение светло-желтого осадка. Смесь перемешивают 1 ч при комнатной температуре, добавляют еще 3 мл (4 г, 31 ммоль) $(CH_3)_2SO_4$, выдерживают 0,5 ч и приливают 10 мл 7,5% раствора NaOH. Осадок отфильтровывают, промывают водой и сушат. Выход 4,4 г (76%). Ярко-желтые призмы с $T_{пл}$ 185...186 °C (из диоксана).

4-Хлор-1,3-дигидро-2Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-он (IIa). Смесь 1 г (5,5 ммоль) нитросоединения Ia и 20 мл концентрированной соляной кислоты нагревают в запаянной стеклянной ампуле при 150...160 °C в течение 10...12 ч. Содержимое ампулы упаривают досуха, остаток растворяют в 5...7 мл воды и подщелачивают водным аммиаком до pH 6. Осадок отфильтровывают, промывают минимальным количеством холодной воды и очищают пересаживанием аммиаком из раствора разбавленной (1 : 3) соляной кислоты. Выход 0,61 г (70%). Бесцветные призмы с $T_{пл}$ 342 °C (после пересаживания аммиаком из раствора в 5...10% соляной кислоте). Продукт реакции идентичен образцу, полученному ранее [6].

В тех же условиях из нитросоединений I б,д получены основания II б,д (см. табл.1).

4-Бром-1,3-дигидро-2Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-он (IIж). Получают аналогично описанному выше из 2 г (11 ммоль) соединения Ia и 20 мл 48% HBr. Выход 1,9 г.

Аналогично из нитросоединений Iб,д синтезируют 4-бромзамещенные IIз,л.

4-Хлор-3-метил-1,3-дигидро-2Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-он (IIв). Смесь 1 г (5 ммоль) нитросоединения Iv и 20 мл конц. HCl (вариант прописи: в присутствии 0,5...0,6 г мочевины) кипятят 5...6 ч и выделяют продукт реакции как описано для соединений IIa. Выход 0,75 г.

Аналогично из соединений Iг,е готовят хлориды IIг,е; нагреванием тех же исходных веществ с 48% HBr получают бромиды IIк,м.

4-Фтор-1,3-диметил-1,3-дигидро-2Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-он (III). Смесь 2,1 г (10 ммоль) нитросоединения Ig, 20 мл 42% HF и 1,2 г (20 ммоль) мочевины кипятят 6 ч в цилиндрическом сосуде объемом 50 мл, изготовленном из фторопласта-4 и снабженном обратным холодильником с тефлоновой футеровкой. Выделение продукта реакции проводят аналогично описанному выше. Выход 1,2 г (67%).

Попытка замещения нитрогруппы на атом галогена в молекуле 5-нитро-1,3-дигидро-2Н-имидазо[4,5-б]пиридин-2-она. Смесь 1 г (5,5 ммоль) названного нитросоединения [8] и 20 мл конц. HCl или же бромистоводородной кислоты (48%) нагревают в запаянной стеклянной ампуле 12 ч при 180...190 °C. В параллельном опыте в реакционную смесь добавляют также 0,65 г (11 ммоль) мочевины. После упаривания реакционной массы остаток смешивают с 3...5 мл воды и нейтрализуют водным аммиаком. Осадок отфильтровывают и сушат. Полученное соединение (0,99 г) идентично исходному по точке плавления смешанной пробы и тождеству ИК спектров.

Аналогичный результат получают при нагревании с конц. HCl и HBr 5-нитро-1,3-диметил-имидазо[4,5-б]пиридин-2-она [8].

Попытка замещения атома хлора на гидроксильную группу в молекулах соединений IIа,г. А. Раствор 0,5 г (3 ммоль) хлорида IIа в 20 мл 10% водного или метанольного раствора KOH кипятят 5 ч. После охлаждения щелочную смесь осторожно нейтрализуют конц. HCl и отфильтровывают осадок. Если же в смеси содержится метанол, то его отгоняют после нейтрализации щелочи, добавляют 8 мл воды и отфильтровывают осадок. После пересаживания аммиаком из слабокислого раствора $T_{пл}$ выделенного вещества (0,45 г) была 342 °C и не обнаруживалась депрессия в смешанной пробе с образцом исходного соединения. Аналогично основание IIг осталось неизменным после нагревания его с водным или метанольным раствором щелочи в тех же условиях.

Б. Смесь 0,5 г хлорида IIг и 20 мл HCl или муравьиной кислоты (98...99%) кипятят 5 ч. Раствор упаривают досуха, остаток растворяют в 5 мл воды, нейтрализуют аммиаком до pH 6 и отфильтровывают выделившееся кристаллическое вещество (0,4 г), которое идентично с исходным основанием IIг.

4-Циано-1,3-диметил-1,3-дигидро-2Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-он (IVа, C₉H₈N₄O). Смесь 5 г (25 ммоль) хлорида IIг и 1,9 г (30 ммоль) цианистого калия в 30 мл диметилсульфоксида кипятят с обратным холодильником 10 ч. Растворитель отгоняют в вакууме досуха, остаток экстрагируют горячим бензолом (4 × 10 мл), экстракт упаривают и получают соединение Va. Выход 3,5 г (74%). Иглы с T_{пл} 234...235 °С (из диоксана).

4-Меркапто-1,3-диметил-1,3-дигидро-2Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-он (IVб, C₈H₉N₃O). Смесь 2 г (10 ммоль) соединения IIг, 2,5 г (33 ммоль) тиомочевины и 30 мл спирта нагревают в запаянной стеклянной ампуле 4 ч при 150...160 °С. Содержимое ампулы упаривают досуха, остаток смешивают с 20 мл воды, отфильтровывают осадок и сушат. Выход 1,5 г (79%). T_{пл} 308...310 °С (после переосаждения соляной кислотой из 5% раствора NaOH).

4-Гидразино-1,3-диметил-1,3-дигидро-2Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-он (IVв, C₈H₁₁N₅O). Нагревают при кипении 4 ч 2 г (10 ммоль) соединения IIг и 10 мл (0,2 моль) 98% гидразингидрата. Выпавший при охлаждении осадок отфильтровывают, сильно отжимают и сушат. Выход 1,85 г (96%). Длинные иглы из спирта с T_{пл} 184...185 °С.

4-Фениламино-1,3-диметил-1,3-дигидро-2Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-он (IVг, C₁₄H₁₄N₄O). Сплавляют 1 г (5 ммоль) 4-хлор-1,3-диметилимидазо[4,5-с]пиридин-2-она (IIг) с 0,93 г (10 ммоль) свежеперегнанного анилина при 150...155 °С в течение 2 ч. Затвердевшую при охлаждении массу измельчают, смешивают с 5 мл воды и отфильтровывают светло-сиреневый осадок. К последнему добавляют 3 мл воды и подщелачивают водным аммиаком до pH 10. Осадок отфильтровывают, промывают минимальным количеством холодной воды и сушат. Выход 1,1 г (86%). T_{пл} после перекристаллизации из бензола 130...131 °С (призмы с сиреневым оттенком).

1,3-Диметил-1,3-дигидро-2Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-он (IVд, C₈H₉N₃O). А. Смесь 3 г (15 ммоль) хлорида IIг, 0,7 г (0,023 ммоль) красного фосфора и 30 мл йодистоводородной кислоты (мол. масса 1,5) кипятят 12 ч. Раствор упаривают до 1/3 первоначального объема, остаток сильно подщелачивают 20% раствором NaOH и отделяют светло-желтое вязкое масло, кристаллизующееся при стоянии. Выход 2,2 г (90%). T_{пл} 103...104 °С (из *n*-гексана).

Б. Смешивают 2 г (10 ммоль) основания IVб с 40 мл 10% азотной кислоты и осторожно нагревают на водяной бане. При 75 °С (в бане) смесь вскипает, наблюдается бурное выделение окислов азота и растворение осадка. После часовой выдержки при 75...80 °С раствор упаривают досуха, остаток растворяют в 10 мл воды и подщелачивают 20% раствором NaOH до pH 10. Продукт реакции извлекают экстракцией горячим бензолом (5 × 10 мл), экстракт сушат безводным Na₂SO₄ и отгоняют растворитель. Получают 1,2 г бесцветных кристаллов с T_{пл} 102...103 °С (из *n*-гексана). Выход 1,2 г (74%).

В. Смесь 1,93 г (10 ммоль) соединения IVв и 2 г (11 ммоль) азобензола нагревают 1 ч при 170 °С. При этом наблюдается выделение азота и гомогенизация смеси. Затвердевшую после охлаждения массу растирают, промывают горячей водой (5 × 10 мл) и экстрагируют продукт реакции из водного раствора хлороформом (4 × 10 мл). Вытяжки сушат Na₂SO₄, растворитель отгоняют и получают в остатке 1,6 г (выход количественный) слегка окрашенных в сиреневый цвет кристаллов с T_{пл} 103...104 °С (из *n*-гексана). Смешанная проба продукта с образцами, полученными по способам А и Б, не дает депрессии температуры плавления. Спектры ПМР всех трех соединений идентичны.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ютилов Ю. М., Свертилова И. А. // ХГС. — 1986. — № 1. — С. 97.
2. Ютилов Ю. М., Свертилова И. А. // ХГС. — 1974. — № 6. — С. 854.
3. А. с. 464177 СССР / Свертилова И. А., Ютилов Ю. М. // Б. И. — 1978. — № 11. — С. 192.
4. Ochiai E. // J. Org. Chem. — 1953. — Vol. 18. — P. 534.
5. А. с. 454207 СССР / Ковалева Л. И., Ютилов Ю. М. // Б. И. — 1974. — № 47. — С. 44.
6. Ютилов Ю. М., Свертилова И. А. // ХГС. — 1976. — № 9. — С. 1277.
7. Wieszorek J. S., Talik T. // Roczn. Chem. — 1962. — N 5. — S. 967.
8. Быстрова Р. М., Ютилов Ю. М. // ХГС. — 1969. — № 2. — С. 378.
9. Braude E. A., Timmons C. J. // J. Chem. Soc. — 1955. — P. 3766.