

УДК 547.83

Н.Н. Смоляр, А.Б. Василечко, Д.А. Ломов, С.В. Гресько, Н.С. Семенов

СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ 5-ОКСИИМИДАЗО[4,5-*b*]-[1,2,3]ТРИАЗОЛО[5,4-*b*]ПИРИДИН-2-ОНОВ

При нитровании 6-бром- и 6-хлоримидазо[4,5-*b*]пиридин-2-она образуются 6-бром-5-нитро- и 5-нитро-6-хлоримидазо[4,5-*b*]пиридин-2-оны, последующее их алкилирование посредством диметилсульфата или диметилбензилфениламмонийхлорида ведет к получению N^1, N^3 -диметил-, N^1, N^3 -добензилпроизводных данного гетероцикла. Кипячение 6-бром(хлор)-5-нитроимидазо[4,5-*b*]пиридин-2-она и их N^1, N^3 -диметил- и N^1, N^3 -добензилзамещенных в избытке гидразингидрата приводит к превращению *o*-бром(хлор)нитропиридинового фрагмента в 1-окситриазоло[4,5-*b*]пиридиновый.

Нагревание 2,3-диамино-5-бромпиридина или 2,3-диамино-5-хлорпиридина с мочевиной [1, 2] или диэтилпирокарбонатом [3] приводит к получению 6-бром-(I) или 6-хлоримидазо[4,5-*b*]пиридин-2-она (II). Данные галогензамещенные (I, II) образуются и при галогенировании имидазо[4,5-*b*]пиридина эквивалентным количеством брома или хлора в ледяной уксусной кислоте [4, 5]. Нам представлялось целесообразным подвергнуть нитрованию 6-бром-(I) и 6-хлоримидазо[4,5-*b*]пиридин-2-он (II) и, получив 6-бром-5-нитро-(III) и 5-нитро-6-хлоримидазо[4,5-*b*]пиридин-2-оны (IV), ввести в структуру последних, а именно в имидазольный фрагмент, посредством алкилирования N^1 и N^3 -атомов азота метильные и бензильные группы, используя в качестве алкилирующих средств диметилсульфат и диметилбензилфениламмонийхлорид [6].

Полученные нитросоединения — 6-бром-5-нитро-(III), 5-нитро-6-хлор-(IV), их N^1, N^3 -диметил-(V, VI), N^1, N^3 -добензилпроизводные (VII, VIII) имидазо[4,5-*b*]пиридина являются интересными объектами для изучения их взаимодействия с алкил(арил)аминами и гидразином, что приведет к получению новых соединений, которые могут быть использованы в качестве синтонов в синтезе биологически активных веществ.

Ранее [7] отмечалось, что при кипячении мононитропроизводных имидазо[4,5-*b*]пиридина и имидазо[4,5-*c*]пиридина с 20-кратным избытком гидразингидрата образуются с высокими выходами аминокислоты данных гетероциклов. Напротив, изучение реакции гидразингидрата с нитропиридинами, содержащими в *o*-положении к нитрогруппе галоидные заместители, показало, что продуктами взаимодействия 2-нитро-3-фторпиридина с избытком гидразингидрата в воде при 20

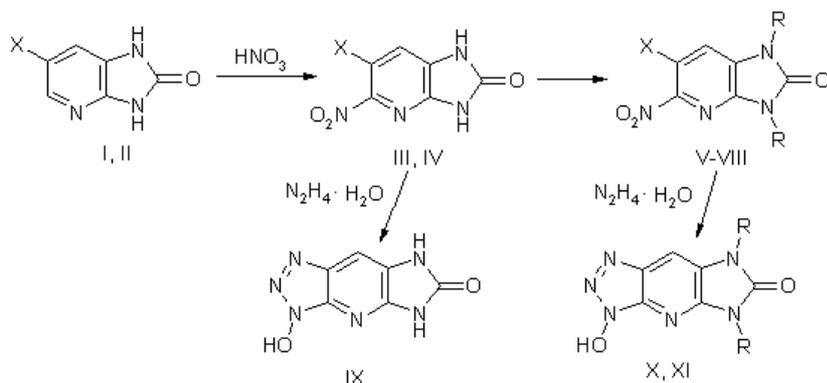
$^{\circ}\text{C}$ являются 2-нитро-3-гидразинопиридин и гидразиниевая соль 3-окситриазоло[4,5-*b*]пиридина. Нагревание реакционной массы приблизительно при 50 $^{\circ}\text{C}$ приводит к образованию только гидразиниевой соли 3-окситриазоло[4,5-*b*]пиридина. Приведенная реакция имеет место и для 3-нитро-2-хлорпиридина, однако протекает при кипячении последнего с 15—20-кратным избытком гидразингидрата, а ее продуктом является 1-окситриазоло[4,5-*b*]пиридин [8].

Цель настоящей работы — изучение поведения производных 6-бром(хлор)-5-нитроимидазо[4,5-*b*]пиридин-2-она (III—VIII) в реакции с избытком гидразингидрата.

Поскольку в структуре производных 6-бром-5-нитро- и 5-нитро-6-хлоримидазо[4,5-*b*]пиридин-2-она (III—VIII) можно выделить фрагменты 3-бром(хлор)-2-нитропиридина, следует ожидать, что взаимодействие данных соединений (III—VIII) с избытком гидразингидрата может привести к образованию трициклической системы, состоящей из 1-окситриазоло[4,5-*b*]пиридинового и 2-оксоимидазольного фрагментов.

Взаимодействие приготовленных образцов *o*-нитрогалоген замещенных — имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-она (III—VIII) с 20-кратным избытком гидразингидрата — проводили посредством их кипячения в течение 1 ч. Выпавшие в осадок при охлаждении продукты реакции (IX—XI) выделяли и очищали перекристаллизацией из диметилформамида. Их выходы составляют 75—81 %.

Состав и строение синтезированных соединений III—VIII подтверждено данными элементного анализа и спектров ЯМР ^1H . Для соединений IX—XI определены массы молекулярных ионов. Полученные соединения IX—XI могут представлять



I, III, V, VIII: X=Br; II, IV, VI, VIII: X=Cl; V, VI, X: R=CH₃;
VII, VIII, XI: R=CH₂C₆H₅.

интерес как физиологически активные соединения, так как являются близкими по строению трициклическим системам в ряду производных имидазо[4,5-с]пиридина [9, 10], которые обладают ярко выраженной биологической активностью и проявляют анальгетическую и противовоспалительную [11], спазмолитическую и морфиноподобную анальгезирующую активность [12, 13].

Спектры ЯМР ¹H соединений записаны на спектрометре Gemini-200 с рабочей частотой 200 МГц для растворов образцов в CD₃COOD, DMCO-d₆, CDCl₃. Внутренний стандарт — ГМДС. Контроль чистоты и индивидуальности полученных соединений проводили методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254 (элюенты — спирт, хлороформ). Анализируемые вещества проявляли в УФ-свете или парами иода. Массу молекулярного иона соединений IX—XI определяли масс-спектрометрически на спектрометре Varian 311-A в стандартных условиях.

Получение 6-бром(хлор)-5-нитро-1,3-дигидро-2H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-онов (III, IV). К раствору 10 ммоль 6-бром(хлор)-1,3-дигидро-2H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-она (I, II) в 10 мл концентрированной H₂SO₄, охлажденному до 0 °С, прибавляли при перемешивании 12.5 ммоль азотной кислоты (d=1.5 г/см³) с такой скоростью, чтобы температура реакционной смеси не поднималась выше 5 °С. Спустя 1 ч температуру реакционной смеси поднимали до 60 °С и выдерживали в данных условиях в течение 5—7 ч. Затем реакционную массу выливали на лед, а выпавший светло-желтый осадок отфильтровывали, промывали холодной водой до нейтральной реакции промывных вод, сушили и перекристаллизовывали из соответствующего растворителя.

6-Бром(хлор)-5-нитро-1,3-дигидро-2H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-он (III). Выход 37 %, т.пл. >300

°С (2-пропанол). Спектр ЯМР ¹H (DMCO-d₆), δ, м.д.: 7.67 с (1H, H⁷); 11.60 уш.с. (1H, N¹H); 12.10 уш.с. (1H, N³H).

Найдено, %: С 27.68; Н 1.10; N 21.50. С₆H₃BrN₄O₃. Вычислено, %: С 27.82; Н 1.17; N 21.63.

5-Нитро-6-хлор-1,3-дигидро-2H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-он (IV). Выход 45 %, т.пл. >300 °С (этанол). Спектр ЯМР ¹H (DMCO-d₆), δ, м.д.: 7.35 с (1H, H⁷); 11.13 уш.с. (1H, N¹H); 11.64 уш.с. (1H, N³H).

Найдено, %: С 33.43; Н 1.35; N 25.93. С₆H₃ClN₄O₃. Вычислено, %: С 33.58; Н 1.41; N 26.11.

Получение 6-бром(хлор)-5-нитро-1,3-диметилимидазо[4,5-b]пиридин-2-онов (V, VI). К раствору 0.9 г (22.5 ммоль) гидроксида натрия в 18 мл воды при интенсивном перемешивании прибавляли 10 ммоль 6-бром(хлор)-5-нитро-1,3-дигидро-2H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-она (III, IV). Затем к данному раствору при комнатной температуре медленно прибавляли 2.1 мл (22 ммоль) диметилсульфата. Спустя 2—3 ч выпавший светло-желтый осадок отфильтровывали, промывали холодной водой и кристаллизовали из соответствующего растворителя.

6-Бром-5-нитро-1,3-диметилимидазо[4,5-b]пиридин-2-он (V). Выход 43 %, т.пл. 243—245 °С (уксусная кислота). Спектр ЯМР ¹H (DMCO-d₆), δ, м.д.: 3.45 с (3H, N¹CH₃); 3.48 с. (3H, N³CH₃); 8.12 с. (1H, H⁷).

Найдено, %: С 33.30; Н 2.41; N 19.35. С₈H₇BrN₄O₃. Вычислено, %: С 33.47; Н 2.46; N 19.51.

5-Нитро-6-хлор-1,3-диметилимидазо[4,5-b]пиридин-2-он (VI). Выход 41 %, т.пл. 239—242 °С [уксусная кислота—вода (5:1)]. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 3.55 с (3H, N¹CH₃); 3.57 с. (3H, N³CH₃); 7.40 с. (1H, H⁷).

Найдено, %: С 39.43; Н 2.85; N 22.93. С₈H₇ClN₄O₃. Вычислено, %: С 39.60; Н 2.91; N 23.09.

Получение 6-бром(хлор)-5-нитро-1,3-дибензилимидазо[4,5-b]пиридин-2-онов (VII, VIII). Растворили 25 ммоль 6-бром(хлор)-5-нитро-1,3-дигидро-2H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-она (III, IV) в 20 мл 20%-го раствора гидроксида натрия и к данному раствору при интенсивном перемешивании прибавляли раствор 14.5 г (58.5 ммоль) диметилбензилфениламмонийхлорида в 15 мл воды. Данную реакционную смесь нагревали при кипении в течение 7—10 ч, а затем с водяным паром отгоняли N,N-диметиланилин. Водный раствор упаривали досуха. Маслообразный желто-оранжевый

остаток обрабатывали гексаном и получали желтый кристаллический продукт.

*6-Бром-5-нитро-1,3-добензилимидазо[4,5-*b*]пиридин-2-он* (VII). Выход 48 %, т.пл. > 228—231 °С (этанол). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 5.14 с (2H, N¹CH₂C₆H₅); 5.26 с (2H, N³CH₂C₆H₅); 7.25 с (1H, H⁷), 7.45 с (5H, N¹CH₂C₆H₅); 7.51 с (5H, N³CH₂C₆H₅).

Найдено, %: С 56.28; Н 3.49; N 9.70. C₂₀H₁₅BrN₃O₂. Вычислено, %: С 56.49; Н 3.56; N 9.88.

*6-Бром-5-нитро-1,3-добензилимидазо[4,5-*b*]пиридин-2-он* (VIII). Выход 46 %, т.пл. 222—224 °С (этанол). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 5.18 с (2H, N¹CH₂C₆H₅); 5.28 с (2H, N³CH₂C₆H₅); 7.29 с (1H, H⁷), 7.48 с (5H, N¹CH₂C₆H₅); 7.55 с (5H, N³CH₂C₆H₅).

Найдено, %: С 62.90; Н 3.93; N 10.89. C₂₀H₁₅ClN₃O₂. Вычислено, %: С 63.08; Н 3.97, N 11.03.

*Получение производных 5-оксиимидазо[4,5-*b*]триазоло[5,4-*b*]пиридин-2-онов* (IX—XI). Смесь 2 ммоль соединения (III—VIII) и 2 мл (40 ммоль) гидразингидрата нагревали при кипении в течение 1 ч. Охлаждали. Выпавший осадок отфильтровывали, сушили и перекристаллизовывали из диметилформамида.

*5-Окси-1,3-дигидро-2H-имидазо[4,5-*b*][1,2,3]-триазоло[5,4-*b*]пиридин-2-он* (IX). Выход 79 %, т.пл. > 250 °С (диметилформамид). Спектр ЯМР ¹H (CD₃COOD), δ, м.д.: 7.81 с (1H, H⁸).

Найдено, %: С 37.32; Н 2.03; N 43.56. C₆H₄N₆O₂. М⁺192. Вычислено, %: С 37.51; Н 2.10;

*5-Окси-1,3-диметил-2H-имидазо[4,5-*b*][1,2,3]-триазоло[5,4-*b*]пиридин-2-он* (X). Выход 81 %, т.пл. > 250 °С (диметилформамид). Спектр ЯМР ¹H (CD₃COOD), δ, м.д.: 3.38 д (6H, N¹CH₃, N³CH₃), 7.43 с (1H, H⁸).

Найдено, %: С 43.48; Н 3.59; N 38.02. C₈H₈N₆O₂. М⁺220. Вычислено, %: С 43.64; Н 3.66; N 38.17.

*5-Окси-1,3-добензилимидазо[4,5-*b*][1,2,3]-триазоло[5,4-*b*]пиридин-2-он* (XI). Выход 75 %, т.пл. 212—214 °С (диметилформамид). Спектр ЯМР ¹H (CD₃COOD), δ, м.д.: 5.28 с (2H, N¹CH₂C₆H₅), 5.39 с (2H, N³CH₂C₆H₅), 7.42 с (1H, H⁸), 7.64 с (5H, N¹CH₂C₆H₅), 7.78 с (5H, N³CH₂C₆H₅).

Найдено, %: С 64.36; Н 4.29; N 22.38. C₂₀H₁₆N₆O₂. М⁺372. Вычислено, %: С 64.51; Н 4.33; N 22.57.

РЕЗЮМЕ. Нітруванням 6-бром- та 6-хлорімідазо[4,5-*b*]піридин-2-ону отримано 6-бром-5-нітро- і 5-нітро-6-хлорімідазо[4,5-*b*]піридин-2-они, наступне їх алкілювання з використанням диметилсульфату або диметилбензилфеніламонійхлориду приводить до утворення N¹,N³-диметил- та N¹,N³-добензилпохідних даного гетероциклу. При кип'ятінні N¹,N³-алкілпохідних 6-бром(хлор)-5-нітроімідазо[4,5-*b*]піридин-2-ону в надлишку гідразингідрату відбувається перетворення *o*-бром(хлор)-нітропіридинового фрагменту в 1-оксітриазоло[4,5-*b*]придиновий.

SUMMARY. By nitration of 6-bromo- and 6-chloroimidazo[4,5-*b*]pyridine-2-one the 6-bromo-5-nitro- and 5-nitro-6-chloroimidazo[4,5-*b*]pyridine-2-ones are formed. Subsequent alkylation of them by means of dimethyl sulphate or dimethylbenzylphenylammonium chloride leads to the production of the N¹,N³-dimethyl—N¹,N³-dibenzyl derivatives of 6-bromo(chloro)-5-nitroimidazo[4,5-*b*]pyridine-2-one in the excess of hydrazine leads to the transformation of *o*-brom(chloro)nitropyridine fragment to 1-oxytriazolo[4,5-*b*]pyridine fragment.

1. Petrov V., Saper J. // J. Chem. Soc. -1948. -№ 9. -Р. 1389—1392.
2. Vaughan J.R., Krapcho J.J., English J.P. // J. Amer. Chem. Soc. -1949. -№ 5. -Р. 1885—1887.
3. Ютилов Ю.М., Свертилова И.А. // Химия гетероцикл. соединений. -1976. -№ 9. -С. 1277—1280.
4. Ютилов Ю.М., Лопатинская Х.Я., Смоляр Н.Н., Король И.В. // Журн. орган. химии. -2003. -**39**, № 2. -С. 302, 303.
5. Ютилов Ю.М., Лопатинская Х.Я., Смоляр Н.Н., Король И.В. // Укр. хим. журн. -2003. -**69**, № 7. -С. 62, 63.
6. Бусев А.И. Синтез новых органических реагентов для неорганического синтеза. -М.: Изд-во МГУ, 1972. -С. 183.
7. А.с. 521277, СССР, МКИ С 07 D 471/04 / И.А. Свертилова, Ю.М. Ютилов. -1976. -Бюл. № 26. -С. 80.
8. Мокрушина Г.А., Азев Ю.А., Постовский И.Я. / Химия гетероцикл. соединений. -1975. -№ 7. -С. 1104.
9. А.с. 891671, СССР, МКИ С 07 D 471/14 / Ю.М. Ютилов., К.М. Хабаров. -1981. -Бюл. № 47. -С. 93.
10. А.с. 1123270, СССР, МКИ С 07 D 471/14 / Ю.М. Ютилов., К.М. Хабаров, И.А. Свертилова -1997. -Бюл. № 7. -С. 112.
11. А.с. 991716, СССР, МКИ С 07 D 471/04 / К.М. Хабаров, Ю.М. Ютилов., И.Т. Филиппов, И.В. Комиссаров. -1987. -Бюл. № 48. -С. 293.
12. А.с. 1094303, СССР, МКИ С 07 D 471/14 / К.М. Хабаров, Ю.М. Ютилов., И.Т. Филиппов и др. -1987. -Бюл. № 48. -С. 293.
13. А.с. 1010846, СССР, МКИ С 07 D 487/04 / Ю.М. Ютилов., И.В. Комиссаров, К.М. Хабаров, И.Т. Филиппов. -1997. -Бюл. № 34. -С. 115.

Институт физико-органической химии и углекислоты им. Л.М. Литвиненко НАН Украины, Донецк
Донецкий национальный технический университет

Поступила 26.02.2007