

Н. Н. Колос, В. Д. Орлов, Б. В. Папонов,
В. Н. Баумер

СИНТЕЗ 2-АМИНО-4,5,7-ТРИАРИЛИМИДАЗО[1,5-*b*]ПИРИДАЗИНОВ

Реакцией 4-арил-1,2-диаминоимидазолов с 1-арил-2,3-дибром-3-(4-нитро-фенил)пропанонами, 2-бром-1-фенил-3-(4-хлорфенил)пропеноном и 1,3-диарилпропинонами синтезированы 2-амино-4,5,7-триарилимидазо[1,5-*b*]пиридазины. Строение одного из них определено методом РСА.

Интерес к диаминоимидазолам обусловлен их двойственной реакционной способностью: в реакциях с карбонильными соединениями описано образование как имидазотриазепинов [1, 2], так и имидазопириимидинов [3]. В настоящей работе мы изучили циклоконденсацию 4-арил-1,2-диаминоимидазолов (I, II) с халкондибромидами (IVa—з). Реакция осуществлялась при кипячении диаминов I, II с кетонами IVa—з в метаноле в течение 6...8 ч, катализатор N-метилморфолин.

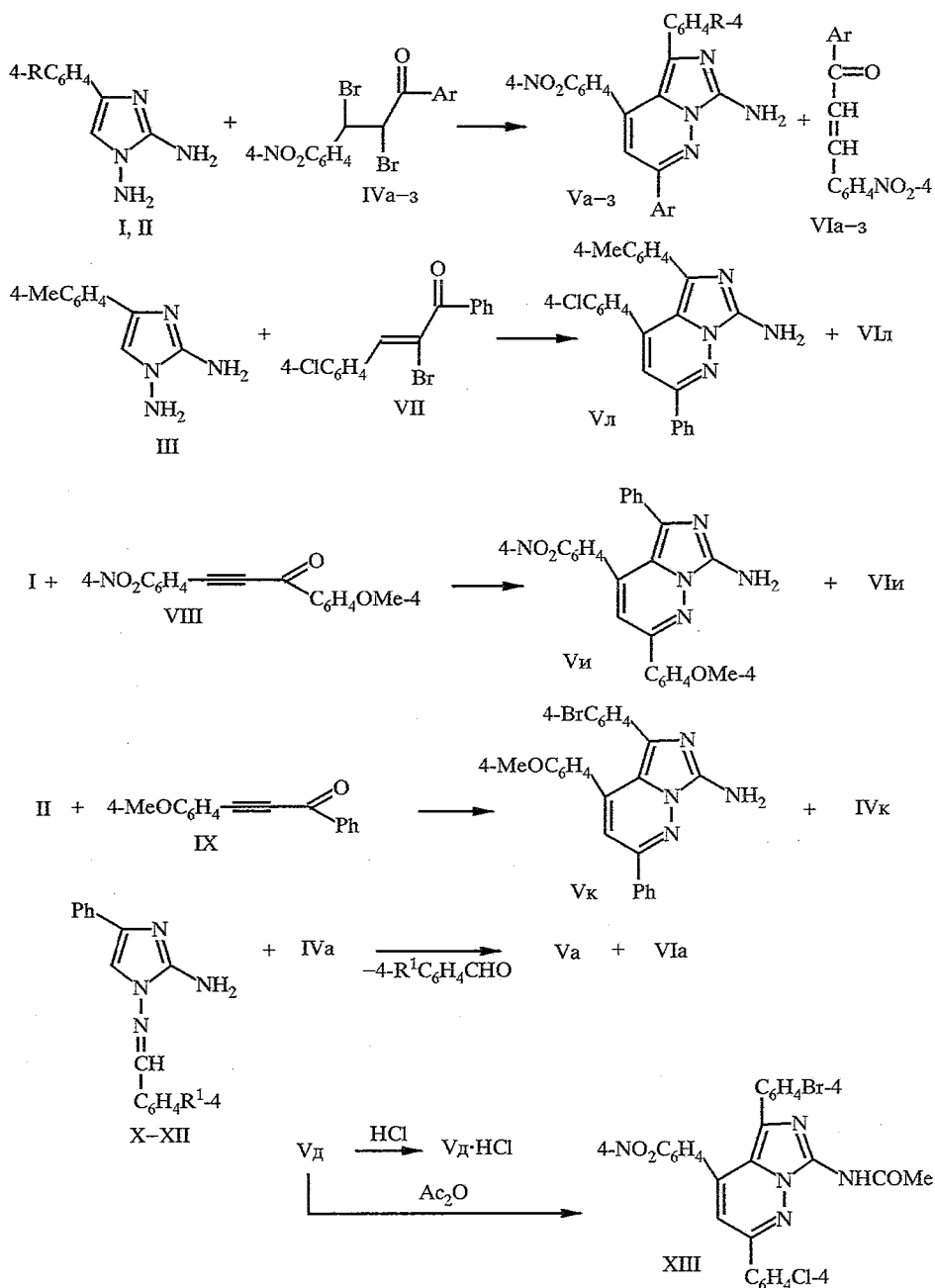
Известно [4, 5], что взаимодействие ароматических о-диаминов с α,β -дибромхалконами проходит через ряд последовательных стадий — образование α -бромхалкона в результате элиминирования HBr, присоединение диамина по связи C=C с образованием β -аддукта, выделение из реакционной смеси β -енаминохалкона либо продукта его циклизации 1,5-дiazепина.

В описанных условиях из реакционной смеси были выделены соединения Va—з и халконы VIa—з, что свидетельствует об участии третичных аминов в восстановлении образующихся в реакции α -бромхалконов [6]. Этим, возможно, и объясняются невысокие выходы продуктов Va—з. Факт первоначального дегидробромирования кетонов IVa—з косвенно подтверждается образованием продукта Vл в реакции диамина III с α -бромхалконом VII. С удовлетворительными выходами были выделены соединения Vi, к при взаимодействии диаминов I, II с ацетиленовыми кетонами VIII и IX. В их ИК спектрах наблюдаются две полосы при 3280 и 3452 см^{-1} , отнесенные к валентным колебаниям первичной аминогруппы, и полосы в области 1637...1652 см^{-1} (суперпозиция полос валентных колебаний ν C=N и ν C=C). Электронные спектры поглощения имидазопиридазинов Va—л характеризуются наличием интенсивной полосы поглощения в области 290 нм и длинноволновой полосы в области 490...500 нм.

В спектрах ПМР соединений Va, д, и (см. экспериментальную часть) наблюдаются сигналы ароматических протонов в области 6,9...8,2 м. д., а также уширенный синглет в области 6,5 м. д., исчезающий при добавлении мстанола и отнесенный к протонам группы NH₂. Сигнал протона пиридазинового цикла иногда перекрывается мультиплетом ароматических протонов, но легко определяется при анализе интегральных кривых сигналов.

В масс-спектре соединения Vд наблюдаются квазимолекулярные ионы $[M + H]^+$ с m/z 518,9, 520,9, 522,9, что соответствует изотопному составу молекул с учетом наличия в них по одному атому Br и Cl. В масс-спектре также присутствуют осколочные ионы с m/z 504 $[M-O]^+$ и m/z 474 $[M-NO]^+$.

Согласно стехиометрии рассматриваемой реакции в процессе синтеза соединений Va—л отщепляются два моля HBr и один моль воды.



I, Va-в, и R = H; II, VI-з R = Br; IVa,г, Va,г, VIa,г Ar = Ph;

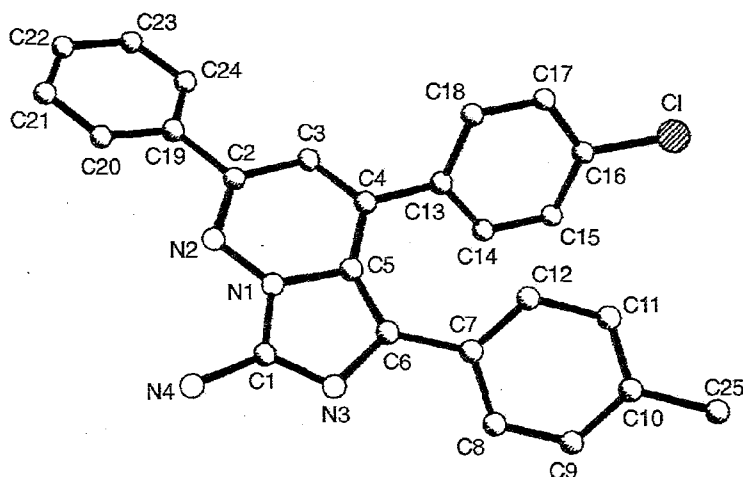
IVб,ж, Vб,ж, VIб,ж Ar = 4-NO₂C₆H₄; IVд, Vд, VIд Ar = 4-ClC₆H₄;

IVе, Vе, VIе Ar = 4-BrC₆H₄; VIи Ar = 4-MeOC₆H₄;

IVв, Vв, VIв Ar = 2-тиенил; IVз, Vз, VIз Ar = 5-Br-2-тиенил;

X R¹ = H; XI R¹ = NMe₂; XII R¹ = NO₂

Таким образом, представленные экспериментальные данные свидетельствуют о протекании процесса циклоконденсации с участием лишь одной из аминогрупп.



Молекулярная структура соединения Vл

Строение соединений Va—л установлено методом РСА на примере соединения Vл, которое, согласно полученным данным, является 2-амино-7-(*n*-бромфенил)-4-(*n*-метилфенил)-5-фенилимидазо[1,5-*b*]пиридазином. Имидазопиридазиновый бицикл в молекуле Vл плоский. Атом азота аминогруппы имеет плоско-тригональную конфигурацию. Фенильный заместитель при атоме C(2) (рисунок) несколько повернут относительно плоскости бицикла (торсионный угол N(2)—C(2)—C(19)—C(20) 16,9°), что, вероятно, обусловлено укороченным внутримолекулярным контактом H(20)....N(2) 2,48 Å (сумма ван-дер-ваальсовых радиусов 2,66 Å [7]) и H(24)....N(3) 2,18 Å (2,32 Å). Сопряжение между π -системами ареновых заместителей и имидазопиридазинового фрагмента в значительной степени нарушено вследствие поворота ароматических колец вокруг связей C—C (торсионные углы C(3)—C(4)—C(13)—C(18) 59,0°, C(5)—C(6)—C(7)—C(12) 46,9°). Это обусловлено, по-видимому, отталкиванием между данными заместителями (укороченные внутримолекулярные контакты C(7)....C(14) 3,30 Å (3,42 Å), C(13)....C(12) 3,28 Å).

В кристалле молекулы Vл образуют centrosymmetричные димеры за счет межмолекулярных водородных связей H(4a)....N(3') (1 - *x*, -*y*, 1 - *z*) (H....N 2,20 Å, N—H....N 156°). Поскольку характеристики соединения Vл согласуются с соответствующими данными, полученными для других соединений этого ряда, то можно утверждать, что вещества Va—к тоже представляют собой замещенные имидазо[1,5-*b*]пиридазины.

Соединения типа V не удалось получить в реакциях диаминов I—III с халкондибромидами, не содержащими нитрогруппу в бензилиденовом радикале. Это можно объяснить как более высокой скоростью элиминирования HBr в дибромидах IVa—з, так и большей электрофильностью β -положения промежуточно образующихся α -бром- β -нитрофенилхалконов.

Таким образом, диамины I—III в реакциях с кетонами IVa—з, VII—IX ведут себя как типичные 1,3-динуклеофилы. Наиболее чувствительным к электрофильной атаке в молекулах I—III оказывается атом C(5) имидазольного цикла: именно по нему проходит процесс алкилирования неопределенным кетоном с последующей гетероциклизацией.

Рассмотренная последовательность стадий хорошо согласуется с фактом образования имидазопиридазина Va в реакциях гидразонов X—XII с халкондибромидом IVa в присутствии *N*-метилморфолина. Склонность гидразонов к гидролизу уменьшается с усилением электроакцепторных свойств ароматического ядра в карбонильной компоненте, поэтому закономерно, что общая скорость процессов циклоконденсации с участием гидразонов X—XII снижается в ряду соединений: XI ($R^1 = NMe_2$) > X ($R^1 =$

Характеристики соединений Va—л

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %	$T_{пл}, ^\circ C$	ИК спектр, cm^{-1}		УФ спектр, λ_{max}, nm ($\epsilon \cdot 10^{-3}$)	Выход, %
				$\nu_{C=C},$ $\nu_{C=N}$	ν_{NH2}		
Va	$C_{24}H_{17}N_5O_2$	17,3 17,2	317...318	1640	3447 3292	286(29,1) 492(2,7)	52
Vб	$C_{24}H_{16}N_6O_4$	18,6 18,5	281...282	1640	3400 3278	280(26,7) 498(2,9)	35
Vв	$C_{22}H_{17}N_5O_2S$	16,8 16,9	309...310	1640	3430 3290	282(27,2) 483(2,8)	30
Vг	$C_{24}H_{16}BrN_5O_2$	14,4 14,4	296...297	1642	3453 3296	271(25,0) 491(2,3)	43
Vд	$C_{24}H_{15}BrClN_5O_2$	13,3 13,4	289...290	1645	3423 3282	278(30,0) 495(2,6)	57
Ve	$C_{24}H_{15}Br_2N_5O_2$	12,4 12,4	291...292	1642	3420 3284	286(34,7) 495(2,4)	47
Vж	$C_{24}H_{15}BrN_6O_4$	15,8 15,8	273...274	1652	3392 3272	281(31,5) 492(2,6)	32
Vз	$C_{22}H_{13}Br_2N_5O_2S$	12,1 12,3	281...282	1637	3428 3286	274(32,8) 496(2,2)	35
Vи	$C_{25}H_{19}N_5O_3$	15,9 16,0	303...304	1642	3444 3289	292(25,2) 494(2,6)	61
Vк	$C_{25}H_{19}BrN_4O$	14,2 14,2	248...249	1640	3435 3292	270(18,8) 495(2,3)	38
Vл	$C_{25}H_{19}ClN_4$	14,2 14,1	257...258	1645	3433 3293	273(23,9) 491(2,1)	52

= H) > XII ($R^1 = NO_2$). Например, в случае гидразона XII лишь после 14 ч кипячения в смеси ДМФА—MeOH (1 : 1) фиксируются хроматографически следовые количества продукта Va.

Соединения Va—л окрашены. При ацилировании, достигаемом их кипячением в уксусном ангидриде, или солеобразованием с HCl длинноволновая полоса в УФ спектре исчезает. Окраска вещества восстанавливается при разложении его соли действием спиртового раствора щелочи. Указанные процессы протекают с участием аминогруппы в мезоположении имидазольного цикла. Следовательно, она выступает в роли эффективного ауксохрома молекул Va—л, способствующего переносу заряда с имидазольного на пиридазиновый цикл.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры соединений Va—л сняты на спектрометре Specord IR-75 в таблетках KBr, электронные спектры поглощения — на спектрометре Specord M-40 в ацетонитриле; спектры ПМР — на спектрометре Gemini-200, эталон TMS, растворитель ДМСО- D_6 . Масс-спектр соединения Vд снят методом плазменно-десорбционной спектроскопии осколками деления Cf^{252} . Индивидуальность соединений Va—л контролировали методом ТСХ на пластинах Silufol UV-254, элюент этилацетат.

Рентгеноструктурное исследование. Кристаллы соединения Vл триклинные. При $20^\circ C$ $a = 9,091(2)$, $b = 10,112(3)$, $c = 13,678(3)$ Å, $\alpha = 103,57(2)^\circ$, $\beta = 99,97(2)^\circ$, $\gamma = 112,42(2)^\circ$, $V = 1080,6(5)$ Å³, $d_{\text{выч}} = 1,263$ г/см³, пространственная группа P1, $Z = 2$. Параметры элементарной ячейки и интенсивности 1260 независимых отражений ($R_{\text{int}} = 0,030$) измерены на автоматическом дифрактометре Siemens P3/PC (MoK α , графитовый монохроматор, $\theta/2\theta$ -сканирование, $2\theta_{\text{max}} = 45^\circ$). Учет поглощения проводили прямым интегрированием по кристаллу ($T_{\text{min}} = 0,9713$, $T_{\text{max}} = 0,9810$).

Длины связей и валентные углы в структуре соединения VI

Связь	$d, \text{\AA}$	Валентный угол	$\omega, \text{град.}$	Валентный угол	$\omega, \text{град.}$
Cl—C(16)	1,751(5)	C(1)—N(1)—N(2)	123,9(4)	C(10)—C(9)—C(8)	122,0(5)
N(1)—C(1)	1,372(5)	C(1)—N(1)—C(5)	108,3(4)	C(11)—C(10)—C(9)	117,6(5)
N(1)—N(2)	1,389(5)	N(2)—N(1)—C(5)	127,8(4)	C(11)—C(10)—C(25)	121,2(6)
N(1)—C(5)	1,434(5)	C(2)—N(2)—N(1)	114,7(4)	C(9)—C(10)—C(25)	121,2(6)
N(2)—C(2)	1,315(6)	C(1)—N(3)—C(6)	107,2(4)	C(10)—C(11)—C(12)	121,0(5)
N(3)—C(1)	1,345(5)	N(3)—C(1)—N(4)	127,6(5)	C(7)—C(12)—C(11)	121,2(5)
N(3)—C(6)	1,384(5)	N(3)—C(1)—N(1)	110,4(4)	C(14)—C(13)—C(18)	118,1(4)
N(4)—C(1)	1,369(5)	N(4)—C(1)—N(1)	121,9(4)	C(14)—C(13)—C(4)	122,1(4)
C(2)—C(3)	1,452(6)	N(2)—C(2)—C(3)	122,7(4)	C(18)—C(13)—C(4)	119,7(4)
C(2)—C(19)	1,500(6)	N(2)—C(2)—C(19)	115,5(4)	C(15)—C(14)—C(13)	122,0(5)
C(3)—C(4)	1,371(6)	C(3)—C(2)—C(19)	121,8(5)	C(16)—C(15)—C(14)	118,4(5)
C(4)—C(5)	1,441(6)	C(4)—C(3)—C(2)	122,4(5)	C(17)—C(16)—C(15)	121,7(4)
C(4)—C(13)	1,505(6)	C(3)—C(4)—C(5)	117,6(4)	C(17)—C(16)—Cl	119,3(4)
C(5)—C(6)	1,407(6)	C(3)—C(4)—C(13)	122,2(4)	C(15)—C(16)—Cl	119,0(4)
C(6)—C(7)	1,490(6)	C(5)—C(4)—C(13)	120,1(4)	C(16)—C(17)—C(18)	118,7(5)
C(7)—C(8)	1,399(6)	C(6)—C(5)—N(1)	103,6(4)	C(13)—C(18)—C(17)	121,0(4)
C(7)—C(12)	1,402(6)	C(6)—C(5)—C(4)	141,6(4)	C(20)—C(19)—C(24)	118,0(5)
C(8)—C(9)	1,395(6)	N(1)—C(5)—C(4)	114,8(4)	C(20)—C(19)—C(2)	120,1(5)
C(9)—C(10)	1,392(7)	N(3)—C(6)—C(5)	110,5(4)	C(24)—C(19)—C(2)	121,9(5)
C(10)—C(11)	1,388(7)	N(3)—C(6)—C(7)	119,7(4)	C(19)—C(20)—C(21)	120,4(6)
C(10)—C(25)	1,537(7)	C(5)—C(6)—C(7)	129,8(4)	C(22)—C(21)—C(20)	121,4(6)
C(11)—C(12)	1,407(6)	C(8)—C(7)—C(12)	117,4(4)	C(23)—C(22)—C(21)	118,2(6)
C(13)—C(14)	1,394(6)	C(8)—C(7)—C(6)	119,4(5)	C(22)—C(23)—C(24)	121,0(6)
C(13)—C(18)	1,400(6)	C(12)—C(7)—C(6)	123,2(5)	C(19)—C(24)—C(23)	121,0(6)
C(14)—C(15)	1,390(6)	C(9)—C(8)—C(7)	120,7(5)		
C(15)—C(16)	1,390(6)				
C(16)—C(17)	1,386(6)				
C(17)—C(18)	1,402(6)				
C(19)—C(20)	1,381(6)				
C(19)—C(24)	1,385(7)				
C(20)—C(21)	1,398(7)				
C(21)—C(22)	1,380(8)				
C(22)—C(23)	1,364(8)				
C(23)—C(24)	1,398(7)				

Структура расшифрована прямым методом с использованием комплекса программ SHELXTL PLUS [8]. Положения атомов водорода рассчитаны геометрически и уточнены по модели «наездника» с фиксированным $U_{\text{нз}} = n U_{\text{eq}}$ неводородного атома, связанного с данным атомом водорода ($n = 1,5$ для метильных групп и 1,2 для остальных атомов водорода). Уточнение по F^2 полноматричным МНК в анизотропном приближении для неводородных атомов по 1204 отражениям проведено до $wR^2 = 0,091$ ($R^1 = 0,039$ по 1132 отражениям с $F > 4\sigma(F)$, $S = 1,07$). Координаты неводородных атомов приведены в табл. 3.

2-Амино-4,7-дифенил-5-(4-нитрофенилимидазо[1,5-*b*]пиридазин (Va). А. Раствор 0,4 г (2,2 ммоль) диамина I и 0,95 г (2,2 ммоль) кетона IVa кипятят в 30 мл MeOH с добавкой 0,3 мл N-метилморфолина в течение 6 ч. Выпавший осадок Va промывают горячим хлороформом, после чего кристаллизуют из смеси MeCN—ДМФА (4 : 1). Получают 0,47 г (52%) соединения Va. $T_{\text{пл}}$ 317...318 °C. ИК спектр: 1640 (C=C, C=N), 3447, 3292 см^{-1} (NH₂). Найдено, %: N 17,3. C₂₄H₁₇N₅O₂. Вычислено, %: N 17,2. Спектр ПМР (ДМСО-*d*₆): [8,28...8,31 (2H, д); 8,13...8,09 (2H, д); 7,80...7,60 (6H, м); 7,21...7,18 (2H, д); 6,90...6,86 (2H, д) аром.]; 7,04 (1H, с, CH); 6,51 м. д. (2H, уш. с, NH₂).

Таблица 3

Координаты ($E \times 10^4$) и эквивалентные изотропные тепловые параметры ($E^2 \times 10^3$) неводородных атомов в структуре соединения Vл

Атом	x	y	z	$U(eq)$
Cl	10398(2)	11349(2)	7344(1)	93(1)
N(1)	6107(4)	2446(4)	3605(3)	55(1)
N(2)	5697(5)	2130(4)	2522(3)	61(1)
N(3)	6286(5)	2003(4)	5133(3)	57(1)
N(4)	5031(5)	-157(4)	3514(3)	74(1)
C(1)	5781(6)	1357(5)	4081(4)	54(1)
C(2)	6100(6)	3332(6)	2220(4)	59(2)
C(3)	6932(6)	4868(5)	2959(4)	58(1)
C(4)	7334(6)	5174(5)	4026(4)	50(1)
C(5)	6872(5)	3904(5)	4408(3)	48(1)
C(6)	6932(5)	3555(5)	5347(4)	51(1)
C(7)	7604(6)	4584(5)	6459(4)	52(1)
C(8)	8625(7)	4318(6)	7202(4)	75(2)
C(9)	9312(7)	5287(7)	8242(4)	95(2)
C(10)	9018(8)	6547(7)	8587(4)	84(2)
C(11)	7961(7)	6789(6)	7863(4)	72(2)
C(12)	7253(6)	5818(5)	6813(4)	61(2)
C(13)	8207(6)	6768(5)	4790(3)	47(1)
C(14)	9691(6)	7279(5)	5574(4)	58(1)
C(15)	10408(6)	8698(5)	6343(4)	62(2)
C(16)	9604(7)	9622(5)	6322(4)	57(1)
C(17)	8170(7)	9192(5)	5530(4)	62(1)
C(18)	7474(6)	7756(5)	4762(3)	53(1)
C(19)	5645(6)	3014(6)	1054(4)	60(2)
C(20)	4499(8)	1588(7)	383(4)	107(2)
C(21)	4074(10)	1284(8)	-705(5)	122(3)
C(22)	4795(10)	2383(9)	-1139(5)	104(2)
C(23)	5917(8)	3794(8)	-477(5)	106(2)
C(24)	6352(8)	4115(7)	613(4)	96(2)
C(25)	9814(8)	7618(7)	9731(4)	136(3)

Б. Из 0,52 г (2,2 ммоль) фенилгидразона X и 0,95 г (2,2 ммоль) кетона IVa в идентичных условиях (6 ч) получают 0,33 г (38%) соединения Va, из гидразона XI через 6 ч — 0,26 г (30%) соединения Va. В случае гидразона XII соединение Va через 14 ч фиксируется хроматографически (R_f 0,65; элюент этилацетат).

Вещества Vб—з получают по методу А. Спектры ПМР (ДМСО- D_6) (соединение Vд): [8,34...8,31 (2H, д); 8,11...8,07 (2H, д); 7,83...7,67 (4H, м); 7,20...7,16 (2H, д); 6,88...6,84 (2H, д) аром.]; 7,08 (1H, CH); 6,53 м. д. (2H, уш. с, NH_2). Соединение Vi: [8,21...8,16 (2H, д), 8,05...8,01 (2H, д), 7,54...7,58 (2H, д), 6,94...7,01 (8H, м) аром.]; 6,36 (2H, уш. с, NH_2); 3,00...3,01 м. д. (3H, с, OMe).

2-Амино-4-(4-бромфенил)-7-(4-метоксифенил)-5-(4-нитрофенил)имидазо[1,5-*b*]пиридазин (Vi). Раствор 0,4 г (1,8 ммоль) диамина II и 0,64 г (1,8 ммоль) кетона VIII кипятят в 20 мл MeOH 2 ч. Выпавший осадок имидазопиридазина Vi промывают горячим хлороформом и кристаллизуют из смеси MeCN—DMFA (4 : 1); выход 0,4 г (61%). $T_{пл}$ 303...304 °C.

Соединение Vк получают по аналогичной методике.

2-Амино-4-(*n*-толил)-7-фенил-5-(4-хлорфенил)имидазо[1,5-*b*]пиридазин (Vл). Смесь 0,4 г (2,2 ммоль) диамина III и 0,78 г (2,2 ммоль) кетона VII кипятят в 30 мл MeOH с добавкой 0,3 мл *N*-метилморфолина 4 ч. Выпавший осадок имидазопиридазина Va промывают горячим

хлороформом, после чего кристаллизуют из смеси MeCN—ДМФА (4:1). Выход 0,52 г (52%). $T_{пл}$ 257...258 °С.

2-Ацетиламино-4-(4-бромфенил)-5-(4-нитрофенил)-7-(4-хлорфенил)имидазо[1,5-*b*]пиридазин (XIII). Раствор 0,2 г (1 ммоль) соединения Vд кипятят в 5 мл уксусного ангидрида 2 ч. При охлаждении выпадает 0,23 г (94%) ацетиламина XIII. $T_{пл}$ 254 °С. ИК спектр: 1725 (C=O); 3075 cm^{-1} (NH). Найдено, %: N 13,1. $C_{25}H_{17}N_5O_2BrCl$. Вычислено, %: N 13,0.

Гидрохлорид 2-амино-4-(4-бромфенил)-5-(4-нитрофенил)-7-(4-хлорфенил)имидазо[1,5-*b*]пиридазина. Растворяют 0,2 г (1 ммоль) соединения Vд в 15 мл ацетонитрила и добавляют 0,5 мл HCl (30%). При охлаждении выпадает 0,2 г (80%) оранжевых кристаллов целевого гидрохлорида. $T_{разл}$ 150 °С. Действием спиртового раствора щелочи гидрохлорид возвращается в исходный имидазопиридазин Vд.

Работа выполнена при финансовой поддержке Государственного фонда фундаментальных исследований Украины (проект 3.4/56).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Повстяной М. В., Ключев Н. А., Данк Е. Х., Идзиковский В. А., Кругленко В. П. // ЖОрХ. — 1983. — Т. 19, № 2. — С. 433.
2. Bernardini A., Viallefont Ph., Zniber R. // J. Heterocycl. Chem. — 1978. — Vol. 15, N 6. — P. 937.
3. Орлов В. Д., Десенко С. М., Кругленко В. П., Гнидец В. П., Ключев Н. А., Повстяной М. В. // ХГС. — 1986. — № 8. — С. 1136.
4. Cromwell N. H., Badson R. D., Harris Ch. E. // J. Amer. Chem. Soc. — 1943. — Vol. 65. — P. 312.
5. Колос Н. Н., Орлов В. Д., Юрьева Е. Ю. // ХГС. — 1992. — № 7. — С. 947.
6. Кайтмазова Т. С., Гамбарян Н. П., Рохлин Е. М. // Успехи химии. — 1989. — Т. 58. — С. 2011.
7. Зефирюв Ю. В., Зоркий П. М. // Успехи химии. — 1989. — Т. 58. — С. 713.
8. Sheldrick G. M. SHELXTL PLUS. PC Version. A system of computer programs for the determination of crystal structure from X-ray diffraction data. Rev. 5. 02. 1994.

Харьковский государственный университет,
Харьков 310077, Украина
e-mail: desenko@orgchem.univer.kharkov.ua

Поступило в редакцию 21.11.97