

Zur Synthese und Struktur von 8-Nitro-imidazo [1,2-a]pyridinen

Harry Schäfer*, Margit Gruner, Gisbert Großmann und Karl Gewalt

Sektion Chemie, Technische Universität Dresden, D-O-8027 Dresden, Bundesrepublik Deutschland

On the Synthesis and Structure of 8-Nitro-imidazo[1,2-a]pyridines

Summary. The title compounds were synthesized by reaction of nitroketene amins with β -chloro-vinylcarbonyl compounds. The chloromethylene malononitriles **1** react with nitromethylenimidazolin (**2a**) and -benzimidazoles **2b** to yield the 8-nitro-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyridines **3** and the 4-nitropyrido[1,2-a]-benzimidazoles **6**, both containing an amino group. Analogously, from the special 3-chloro-2-propeniminium salt **7** and **2a** the imidazopyridine derivative **9** was formed. The 3-aryl-3-chloro-2-propeniminium salts **10** were converted into the nitro-dihydroimidazo[1,2-a]pyridines **11** and the pyrido[1,2-a]benzimidazole **12** containing the aryl group by reaction with **2a** and **2b**, respectively. The structures were investigated by 2-dimensional $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ -NMR-spectroscopy.

Keywords. Chloromethylene malononitriles; Nitromethylenimidazolines; 3-Chloro-2-propeniminium salts; 8-Nitro-imidazo[1,2-a]-pyridines; 4-Nitro-pyrido[1,2-a]benzimidazoles; $^1\text{H}/^1\text{H}$ -, $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ -2D-NMR.

Einleitung

Nitroketenaminale vom Typ **2** sind als spezielle Enamine schon wiederholt mit geeigneten Reaktionspartnern [1, 2], darunter auch mit β -Dicarbonylverbindungen [3] und Ethoxymethylencyanessigsäurederivaten [4], zu Nitroheterocyclen kondensiert worden. Uns interessierte deshalb das Reaktionsverhalten von **2** gegenüber β -Chlor- α -cyan-acrylnitrilen und 3-Chlor-2-propeniminiumsalzen.

Ergebnisse und Diskussion

Erwartungsgemäß lassen sich die genannten Alkoxy-methylencyanessigsäurederivate durch die Chlormethylenmalononitrile **1a** [5] und **1b** [6] ersetzen; aus 2-Nitromethylenimidazolin **2a** [7] erhält man so 5-Amino-8-nitro-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyridine **3**. Wird der Primärangriff von **1** nicht am C-, sondern am N-Atom des Nitroenamins **2** formuliert, dann sind die isomeren Produkte **4** zu erwarten. Die Reaktion steht in Analogie zur Umsetzung von **2a** mit Ethoxymethylencyanessigesterderivaten, bei der sowohl **3a** wie auch der entsprechende Ester **5** erhalten und bereits beschrieben wurde [4]. Die Strukturen formulierten wir seinerzeit, ohne die entsprechenden Isomere vom Typ **4** sicher ausschließen zu können.

Tabelle 1. ^{13}C -NMR-chemische Verschiebungen von **3 a, b**, **5**, **6 a, b**, **9**, **11 a–c** und **12** (in ppm, Lösungsmittel: $\text{DMSO-}d_6$) und Multiplizitäten^a der protonengekoppelten Signale

	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	C-7	C-8
3 a	151.6 br	88.8 br	139.14 s	112.2 br	151.06 m	44.90 (t)	44.0 br	116.08 d
3 b	152.5 br	90.1 br	152.1 br	113.4 br	150.9 br	45.30 (t)	44.5 br	115.83 s
5^b	152.80 d	98.8 br	137.20 s	113.5 s	150.47 m	44.79 (t)	46.02 br	164.52 dt
6 a	152.74 d	83.7 br	136.07 s	116.5 br	141.52 d	127.93 t	136.0 br	115.96 d
6 b	151.58 s	77.5 br	144.9 br	117.9 br	142.14 s	128.24 t	133.6 br	115.78 s
9	185.90 s	90.94 (d) t	154.44 d	108.06 m	151.62 m	45.71 (t)	44.02 (t)	154.18 s
11 a	139.06 (d)	101.49 (d)	143.15 m	133.47 d	150.21 m	52.74 (t)	49.82 (t)	–
11 b^c	138.85 (d)	101.55 (d)	142.92 m	133.40 d	150.21 m	52.71 (t)	49.61 (t)	–
11 c	140.55 (d)	101.86 (d)	143.45 m	132.71 d	149.74 m	52.35 (t)	49.80 (t)	–
12	129.18 (d)	110.96 (d)	134.12 m	135.89 d	140.48 d	128.77 m	144.42 m	–
	C-9	C-10	C-11	C-12	C-13	C-14	C-15	C-16
3 b	136.19 t	126.60 t	128.21 d	128.43 t	–	–	–	–
6 a	–	–	–	–	115.2 br	123.78 d	126.58 d	116.5 br
6 b	133.6 br	127.62 t	128.65 d	129.52 t	118.2 br	122.89 m	126.69 d	115.4 br
11 a	134.45 dt	126.61 t	129.02 d	129.69 t	–	–	–	–
11 b	131.47 dt	126.57 d	129.61 m	139.58 m	–	–	–	–
11 c	141.43 dt	128.33 d	124.07 d	147.96 t	–	–	–	–
12^d	130.79 m	127.51 d	129.68 m	139.84 m	112.30 d	122.01 d	126.45 d	119.32 d

^a Angabe der Multiplizitäten infolge ^{13}C - ^1H -Kopplung über drei Bindungen ohne Klammern, über zwei Bindungen in Klammern

^b OCH_2CH_3 : 60.30 (q), 13.98 (t)

^c CH_3 : 20.81 t

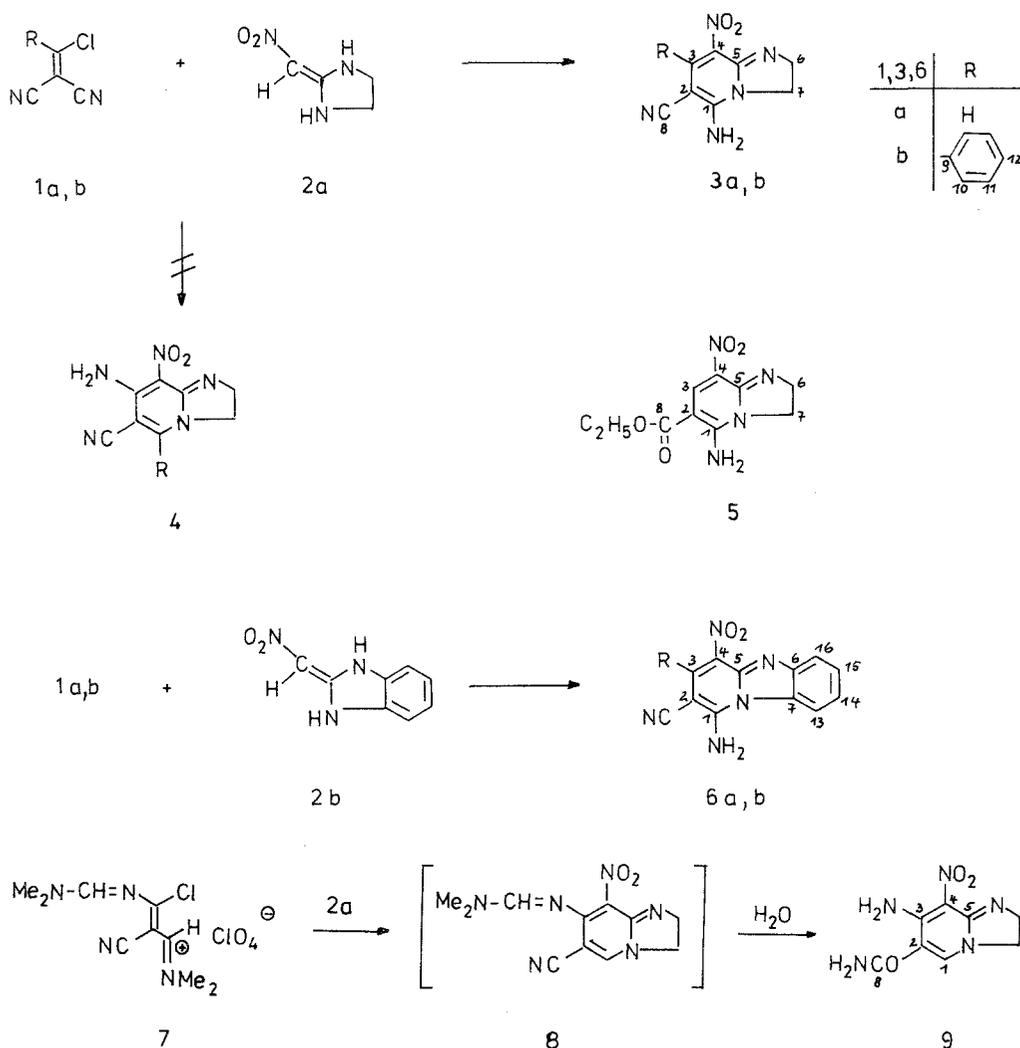
^d CH_3 : 20.67 t

Die eindeutige Bestätigung der Struktur **5** gelang nunmehr mit Hilfe eines long-range ^1H - ^{13}C -shiftkorrelierten 2D-COLOC-NMR-Spektrums. Damit war auch der Strukturbeweis der Nitrile **3 a, b** mittels deren ^{13}C -NMR-Spektren möglich (s. Tab. 1).

Erwartungsgemäß reagieren **1 a, b** auch mit 2-Nitromethylenbenzimidazolin **2 b** [3] unter Bildung der 1-Amino-4-nitro-pyrido[1,2-a]benzimidazole **6 a** [4] und **6 b**.

Dicarbonylverbindungen können bekanntlich durch die wesentlich reaktiveren 3-Chlor-2-propeniminiumsalze [8] ersetzt werden. Das in seiner Struktur der Verbindung **1** sehr ähnliche N,N-Dimethyl-5-dimethylamino-3-chlor-2-cyan-4-azapenta-2,4-dienimmonium-perchlorat **7** [9] zeigt das analoge Reaktionsverhalten. Unter angenommener primärer C–C-Verknüpfung bildet sich bei der Umsetzung mit **2 a** das 7-Amino-8-nitro-2,3-dihydro-imidazo[1,2-a]pyridin-6-carboxamid **9**. Dessen freie Aminogruppe entsteht zwangsläufig durch die Hydrolyse des Intermediates **8** während der Aufarbeitung. Die Struktur von **9** und der Ausschluß der dazu isomeren Verbindung läßt sich zufriedenstellend aus dem ^{13}C -NMR-Spektrum von **9** (s. Tab. 1) ableiten.

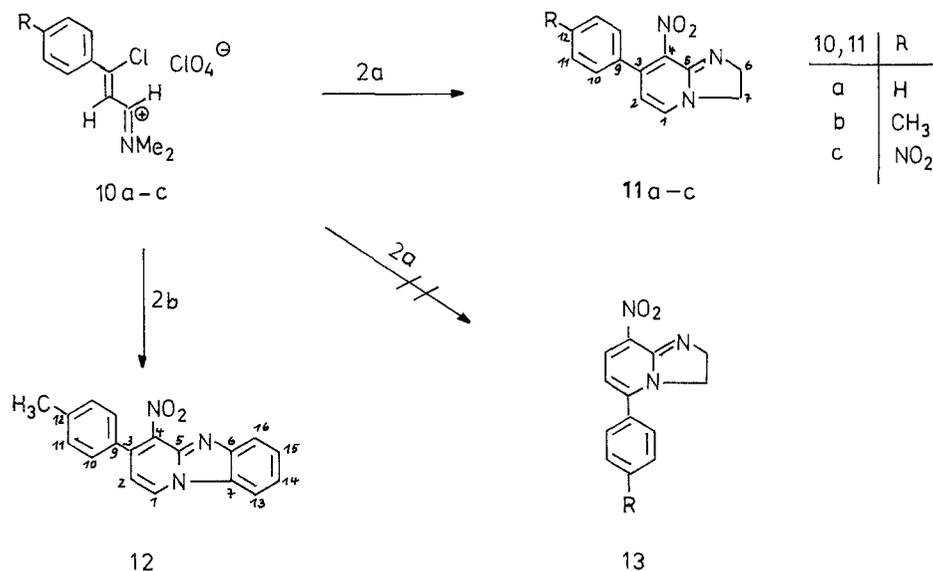
Bei der Umsetzung von 3-Aryl-3-chlor-2-propeniminiumsalzen **10** [8] mit **2 a** entstehen die 7-Aryl-8-nitro-2,3-dihydro-imidazo[1,2-a]pyridine **11** und mit **2 b** das



4-Nitro-3-p-tolyl-pyrido[1,2-a]-benzimidazol **12**. (Da **10** als Perchlorat eingesetzt wird, fallen auch **11** und **12** als Perchlorate an, aus denen die Basen leicht in Freiheit gesetzt werden können.)

An Stelle der Struktur **11** war auch hier deren isomere Struktur **13** denkbar, vor allem dann, wenn man die Umsetzung mit der Bildung von **3** vergleicht. Eine Unterscheidung der jeweils zwei möglichen Strukturen zugunsten von **11** und **12** war mit chemischen Mitteln nicht möglich. Sie konnte aber für **11 a** und **12** anhand von ^1H - ^1H -shiftkorrelierten NOESY-2D-NMR-Spektren vorgenommen werden (s. Abb. 1).

Für den Nachweis der Strukturen **3** und **6** gingen wir von den ^{13}C -NMR-Spektren von **5** aus. Im protonengekoppelten „gated decoupling“-Spektrum einer Lösung von **5** in $\text{DMSO-}d_6$ können die Signale der Ringatome C-1, C-3 und C-5 (s. Formelschema) leicht durch ihre charakteristische Lage und Linienaufspaltung zugeordnet werden. Wegen des langsamen Protonenaustausches an der NH_2 -Gruppe mit dem sp^3 -hybridisierten Ringstickstoff finden wir für die C-2- und C-4-Signale zwei verbreiterte Linien bei 98.8 und 113.5 ppm, die in einer $\text{D}_2\text{O}/\text{DMSO}$ (2 : 1)-Lösung von **5** zu einem scharfen Singulett bei 99.21 ppm und zu einem Dublett



mit einer Kopplungskonstante von 3.7 Hz bei 118.64 ppm aufgelöst werden. In einem long-range-¹H-¹³C-2D-COLOC-Spektrum sind Kreuzpeaks zwischen H-3 und C-1, C-4, C-5 sowie C-8 sichtbar und außerdem zwischen H-6 und C-5. Durch die Kopplung zwischen H-3 und C-4 wird Struktur **5** bestätigt, da im Falle von **4** eine CH-Gruppe über vier Bindungen zu C-4 keine merkliche Kopplung ergeben sollte. Die ¹³C-NMR-Spektren von **3 a, b** und **6 a, b** weisen im Vergleich zu **5** weitgehend analoge ¹³C-chemische Verschiebungen ihrer Ringatome C-1 bis C-5 auf

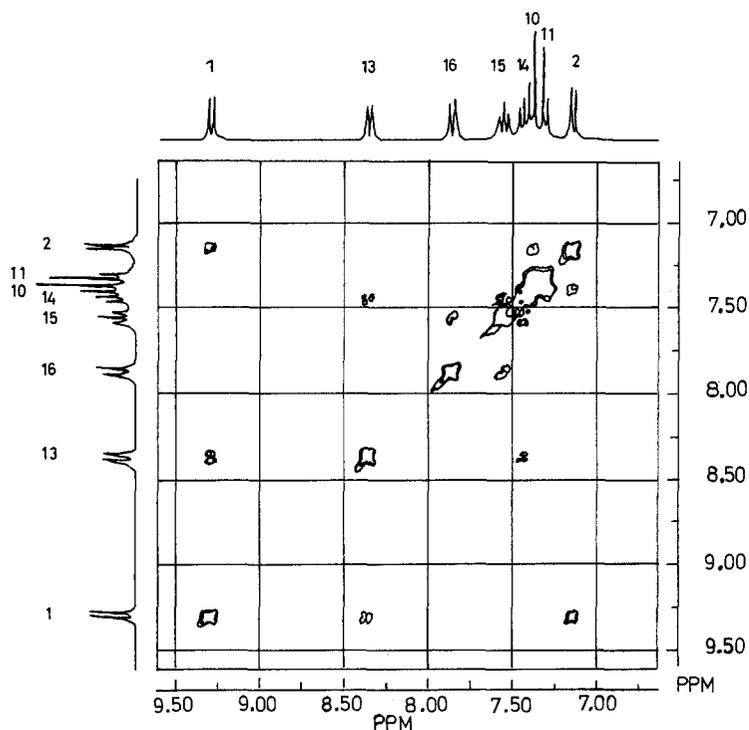


Abb. 1. ¹H-¹H-shiftkorreliertes 2D-NMR-Spektrum von **12**; Pulsprogramm: NOESY

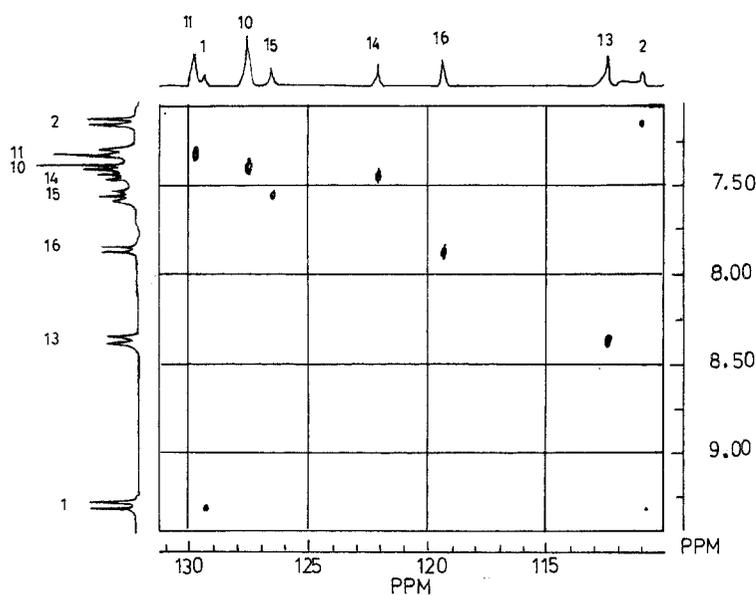


Abb. 2. ^1H - ^{13}C -shiftkorreliertes 2D-NMR-Spektrum von **12**; Pulsprogramm: XHCORD

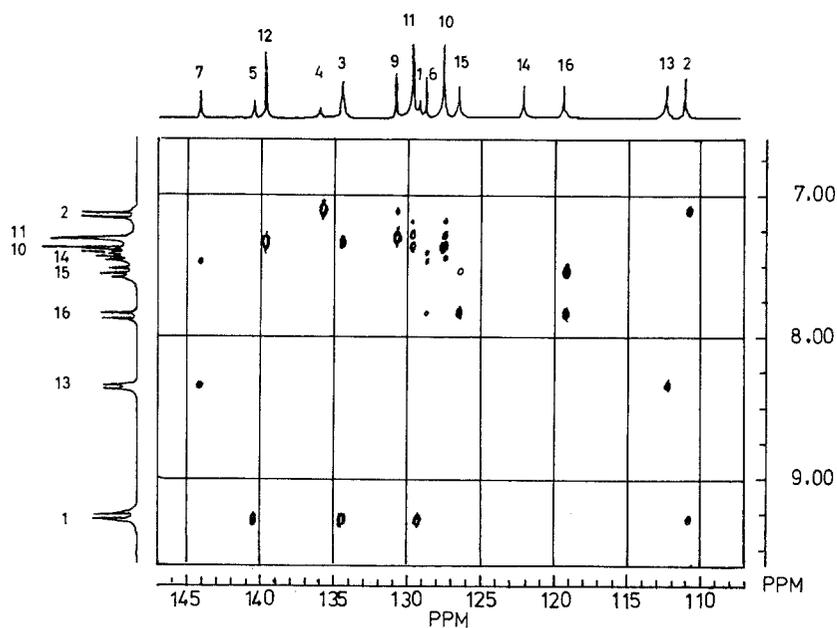


Abb. 3. Long-range ^1H - ^{13}C -shiftkorreliertes 2D-NMR-Spektrum von **12**; Pulsprogramm: COLOC

(s. Tab. 1). Die erhebliche Verbreiterung der C-2- und C-4-Signale läßt sich wiederum durch Zugabe von *D*Ac zu den Meßlösungen beheben.

Das protonengekoppelte ^{13}C -NMR-Spektrum von **9** zeigt entsprechend der veränderten Stellung des protonen tragenden C-Atomes im Ring deutliche Unterschiede zu den Spektren von **3a**, **5** und **6a** (s. Tab. 1). Neben der etwas ungewöhnlichen Lage des C-1-Signales bei 185.90 ppm (im Vergleich zu 136.07, 137.20 und 139.14 ppm für die C-3-Atome von **6a**, **5** und **3a**) sind vor allem die Aufspaltungsbilder für die C-2- und C-4-Linien bedeutsam. In einer *D*Ac/*D*MSO (2 : 1)-

Lösung von **9** finden wir bei 91.94 ppm ein Dublett von 22.5 Hz, hervorgegangen aus der ^{13}C - $^2/^1\text{H}$ -1-Kopplung, sowie bei 109.23 ppm ein scharfes C-4-Singulett, so daß nur die vorgeschlagene Struktur **9** in Betracht kommen kann.

Für **11 a** und **12** wurde aus COSY-2D-NMR-Spektren die Zuordnung der Protonensignale bestimmt. Aus den in den NOESY-2D-Spektren auftretenden Kreuzpeaks zwischen H-1/H-7 bei **11 a** bzw. zwischen H-1/H-13 bei **12** (s. Abb. 1) wird die räumliche Nähe dieser Protonen sichtbar. Somit können die zu **11** und **12** isomeren Strukturen **13** ausgeschlossen werden. Die Zuordnung der ^{13}C -NMR-Linien in Tab. 1 ergibt sich anhand der $^1J_{\text{CH}}$ shiftkorrelierten 2D-Spektren für die direkt an Protonen gebundenen ^{13}C -Kerne sowie aus den long-range-Korrelationen der COLOC-2D-Spektren, die in den Abb. 2 und 3 am Beispiel von **12** dargestellt sind.

Experimenteller Teil

Die NMR-Spektren wurden mit dem Spektrometer MSL 300 der Fa. Bruker gemessen. ^{13}C -Meßfrequenz: 75.475 MHz, digitale Auflösung 0.01 ppm, Lösungsmittel *DMSO-d*₆ [$\delta(^{13}\text{C}) = 39.56$ ppm gegen *TMS*]. Für die COSY- und NOESY-2D-Spektren wurden jeweils 256 1D-Spektren mit 1 K Datenpunkten aufgenommen (Punktabstand 4.5 Hz in beiden Bereichen). Mischzeit bei NOESY: 1 s. Die ^1H - ^{13}C -shiftkorrelierten Spektren wurden so angesetzt, daß im F 2-Bereich ein Punktabstand von 8 Hz und im F 1-Bereich einer von 5 Hz resultierte. Für die über long-range-Kopplungen korrelierten 2D-Spektren [10] (COLOC) betrug das t_1 -Inkrement 321 μs und die $\Delta 2$ -Wartezeit 28 ms.

5-Amino-6-cyan-8-nitro-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyridin (**3 a**)

2.6 g (0.02 mol) 2-Nitromethylenimidazolidin (**2 a**) [7] werden in 20 ml abs. *DMF* gelöst. Unter Rühren tropft man 2.4 g (0.02 mol) β -Chlor- α -cyan-acrylnitril (**1 a**) [5] und danach 4 ml Triethylamin zu. Das Reaktionsgemisch wird 75 min auf 100 °C erwärmt. Nach dem Erkalten gibt man 100 ml Wasser hinzu, saugt ab und wäscht den Niederschlag mit Wasser. Ausb. 3.5 g (85%), Schmp. ab 300 °C Zers. (aus *DMF*) (vgl. [4]).

5-Amino-6-cyan-8-nitro-7-phenyl-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyridin (**3 b**)

In 30 ml abs. Ethanol werden 2.6 g (0.02 mol) **2 a** gelöst, mit 3.8 g (0.02 mol) β -Chlor- α -cyan-zimtsäurenitril (**1 b**) [6] versetzt und 15 min zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten fügt man eine Lösung von 1 g Natrium, gelöst in 30 ml abs. Ethanol, hinzu und erhitzt 2–3 min zum Sieden. Wenn sich das Reaktionsgemisch abgekühlt hat, wird mit 50 ml Wasser verdünnt, mit verd. HCl angesäuert und angerieben. Nach längerem Stehen wird der Niederschlag abgesaugt, mit Wasser gewaschen, mit verd. Ammoniak verrieben und erneut mit Wasser gewaschen. Ausb. 2.8 g (52%), Schmp. 263–267 °C (aus Methanol).

IR: 3360 s, 3320 s NH, 2215 cm^{-1} CN. UV (Ethanol): λ_{max} 270 nm ($\lg \epsilon$ 3.76), 332 s (3.91), 387 (4.27). $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{N}_5\text{O}_2$ (281.2). Ber. C 59.79, H 3.94, N 24.90; gef. C 59.69, H 3.88, N 24.70.

1-Amino-2-cyan-4-nitro-pyrido[1,2-a]benzimidazol (**6 a**)

3.5 g (0.02 mol) 2-Nitromethylbenzimidazol (**2 b**) [3] werden, wie für **3 a** beschrieben, mit 2.4 g (0.02 mol) **1 a** umgesetzt und aufgearbeitet. Ausb. 2.6 g (52%), Schmp. ab 300 °C Zers. (aus Eisessig) (vgl. [4]).

1-Amino-2-cyan-4-nitro-3-phenyl-pyrido[1,2-a]benzimidazol (6b)

3.5 g (0.02 mol) **2b** werden mit 3.8 g (0.02 mol) **1b**, wie für **3b** beschrieben wurde, umgesetzt und aufgearbeitet. Ausb. 3 g (45%), Schmp. 266–268 °C (aus Dioxan).

IR: 3 460 s, 3 370 s, 3 310 NH, 2 210 cm⁻¹ CN. UV (DMF): λ_{\max} 277 nm, (1 g ϵ 4.37), 360 (4.05), 435 (3.94). C₁₈H₁₁N₅O₂ (329.3). Ber. C 65.65, H 3.37, N 21.27; gef. C 65.58, H 3.38, N 21.15.

7-Amino-8-nitro-2,3-dihydro-imidazo[1,2-a]pyridin-6-carboxamidhydrochlorid (9)

In 30 ml abs. Ethanol werden 1.3 g (0.01 mol) **2a** und 3.1 g (0.01 mol) N,N-Dimethyl-5-dimethylamino-3-chlor-2-cyan-4-aza-penta-2,4-dien-immoniumperchlorat **7** [9] gelöst und 10 min zum Sieden erhitzt. Das in der Siedehitze ausgefallene Öl erstarrt beim Abkühlen. Vom Lösungsmittel wird dekantiert und der Rückstand in 20 ml Methanol und 20 ml 10%iger Natronlauge 10 min zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten saugt man den Niederschlag ab. Dieser wird mit 15 ml konz. HCl kurz aufgeköcht. Nach dem Erkalten setzt man 30 ml Ethanol zu, reibt an und saugt nach längerem Stehen ab. Ausb. 0.9 g (35%), Schmp. 360 °C (aus Ethanol/Wasser). C₈H₉N₅O₃ · HCl (259.7). Ber. C 36.99, H 3.88, N 26.97, Cl 13.65; gef. C 36.99, H 3.70, N 25.97, Cl 14.34. Hydroperchlorat: Schmp. 302–305 °C (aus Ethanol/Wasser).

8-Nitro-7-phenyl-2,3-dihydro-imidazo[1,2-a]pyridin (11a)

3.9 g (0.03 mol) **2a** und 8.7 g (0.03 mol) 3-Chlor-3-phenyl-prop-2-en-1-yliden-dimethyliminium-perchlorat (**10a**) [8] werden in 100 ml abs. Ethanol suspendiert und 15 min zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten wird das Hydroperchlorat abgesaugt und mit Ethanol gewaschen. Ausb. 8.5 g (83%), Schmp. 191–193 °C (aus Methanol). Das Hydroperchlorat wird in 40 ml Ethanol und 70 ml halbkonz. wäßrigen Ammoniak verrührt. Dabei löst es sich auf, und beim Anreiben fällt die freie Verbindung **11a** aus. Ausb. 4.5 g (62% bezogen auf **2a**), Schmp. 194–197 °C (aus Essigsäureethylester).

UV (Ethanol): λ_{\max} 228 nm (lg ϵ 4.23), 256 s (4.10), 367 (3.83). C₁₃H₁₁N₃O₂ (242.2). Ber. C 64.67, H 4.58, N 17.35; gef. C 64.83, H 4.73, N 17.42.

8-Nitro-7-p-tolyl-2,3-dihydro-imidazo[1,2-a]pyridin (11b)

Wie für **11a** beschrieben, werden 3.9 g (0.03 mol) **2a** mit 11 g (0.03 mol) 3-Chlor-3-p-tolyl-prop-2-en-1-yliden-dimethyliminiumperchlorat (**10b**) [8] umgesetzt und aufgearbeitet. Ausb. 3.7 g (47%), Schmp. 202–204 °C (aus Essigsäureethylester).

UV (Ethanol): λ_{\max} 241 nm (4.23), 256 s (4.20), 369 (3.75). C₁₄H₁₃N₃O₂ (255.3). Ber. C 65.86, H 5.13, N 16.46; gef. C 65.87, H 5.28, N 16.28.

8-Nitro-7-p-nitrophenyl-2,3-dihydro-imidazo[1,2-a]pyridin (11c)

Analog zur Vorschrift für **11a** werden 2.6 g (0.02 mol) **2a** mit 6.8 g (0.02 mol) 3-Chlor-3-p-nitrophenyl-prop-2-en-1-yliden-dimethyliminiumperchlorat (**10c**) [8] umgesetzt und aufgearbeitet. Ausb. 4 g (69%), Schmp. 208–209 °C (Rohprodukt).

UV (DMF): λ_{\max} 364 nm (lg ϵ 3.88). C₁₃H₁₀N₄O₄ (286.2). Ber. C 54.55, H 3.53, N 19.58; gef. C 53.85, H 3.97, N 19.06.

4-Nitro-3-p-tolyl-pyrido[1,2-a]benzimidazol (12)

1.8 g (0.01 mol) **2b** und 3.1 g (0.01 mol) **10b** werden in 30 ml abs. Ethanol 10 min zum Sieden erhitzt. Der nach dem Erkalten und Anreiben erhaltene Niederschlag wird abgesaugt und in einem Gemisch aus 45 ml Methanol und 15 ml halbkonz. Ammoniak zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten wird abgesaugt, mit Methanol und Wasser gewaschen. Ausb. 1.4 g (48%), Schmp. 218–221 °C (aus Acetonitril).

UV (Ethanol): λ_{max} 252 nm (lg ϵ 4.50), 266 s (4.38), 322 (4.10), 370 s (3.72). $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2$ (303.2).
Ber. C 71.28, H 4.32, N 13.85; gef. C 70.87, H 4.52, N 13.94.

Literatur

- [1] Tominaga Y., Matsuda Y. (1985) *J. Heterocycl. Chem.* **22**: 973
- [2] Rajappa S. (1981) *Tetrahedron* **37**: 1453
- [3] Schäfer H., Gewalt K. (1976) *Z. Chem.* **16**: 272
- [4] Schäfer H., Gewalt K. (1978) *Z. Chem.* **18**: 335
- [5] Josey A. D., Dickinson C. L., Dewhirst A. C., McKusik B. C. (1967) *J. Org. Chem.* **32**: 1941
- [6] Schollberg K., Schäfer H., Gewalt K. (1983) *J. Prakt. Chem.* **325**: 876
- [7] Gompper R., Schaefer H. (1967) *Chem. Ber.* **100**: 591
- [8] Liebscher J., Hartmann H. (1979) *Synthesis*: 241
- [9] Jutz C., Müller W. (1966) *Angew. Chem.* **78**: 1059
- [10] Kessler H., Griesinger C., Zerbock J., Loosh H. R. (1984) *J. Magn. Res.* **57**: 331

Eingegangen 10. Januar 1991. Angenommen 28. Februar 1991