

А. М. Демченко, К. Г. Назаренко, Д. В. Федюк,
Ю. А. Фиалков, С. В. Шеляженко, Л. М. Ягупольский

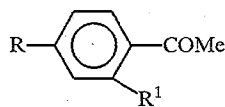
ПОЛУЧЕНИЕ И ПРИМЕНЕНИЕ α -БРОММОНО- И -БИСДИФТОРМЕТОКСИАЦЕТОФЕНОНОВ В СИНТЕЗЕ ПОЛИМЕТИЛЕНИМИДАЗОЛОВ С УЗЛОВЫМ АТОМОМ АЗОТА

Осуществлен синтез α -бром-4-дифторметокси- и α -бром-2,4-бисдифторметоксиацетофенонов. Изучены условия конденсации последних с циклическими три- и тетраметиленамидами, а также с пиридинсодержащими производными. Синтезирован ряд производных пирроло[1,2-*a*]имидазола и имидазо[2,1-*a*]пиридина, содержащих дифторметоксигруппы.

Среди конденсированных производных имидазола с узловым атомом азота найдены вещества, проявляющие противовоспалительную, анальгетическую [1], кардиотоническую активность [2]. В частности, в ряду имидазо[1,2-*a*]пиридина получены антагонисты ангиотензина II [3] и активаторы ЦНС [4].

Соединения, содержащие дифторметоксигруппу — OCHF_2 , в последнее время находят применение для синтеза практически полезных веществ — жидких кристаллов, биологически активных соединений [5]. Так, на основе *o*-дифторметоксибензальдегида разработан эффективный гипотензивный препарат форидон, а также его аналоги [6—7]. Большинство веществ, содержащих дифторметоксигруппу, были получены на основе соответствующих ароматических альдегидов [8]. В то же время дифторметоксизамещенные кетоны ароматического ряда в синтезе потенциальных биологически активных соединений практически не были использованы.

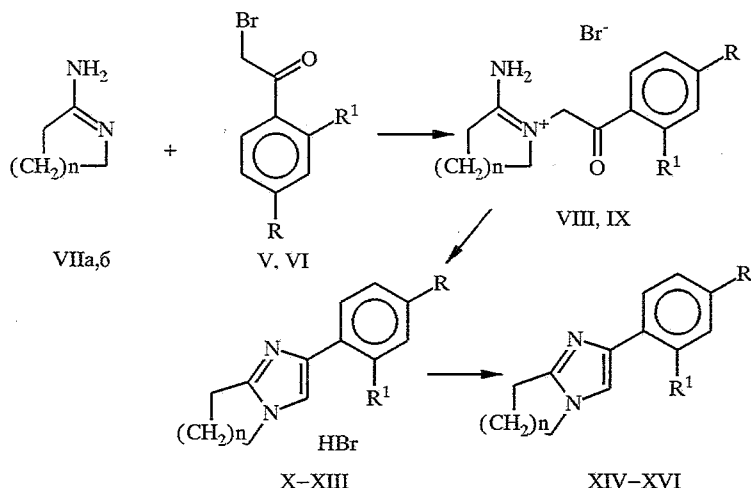
Используя метод [9] дифторметилирования по атому кислорода фенольных гидроксильных групп дифторкарбеном, генерируемым из хладона-22 (дифторхлорметана) действием избытка едкого натра в водно-диоксановой среде при 60...70 °С, исходя из соответствующих гидроксикетонов (I, II) получены с выходом 45...70% 4-дифторметокси- (III) и 2,4-бисдифторметоксиацетофеноны (IV). Не известный ранее кетон (IV), представляющий собой устойчивую при хранении жидкость, был охарактеризован в виде его 2,4-динитрофенилгидразона. Нами было показано, что моно- (III) и бисдифторметоксиацетофенон (IV) в мягких условиях с хорошими выходами бромруются диоксандибромидом с образованием соответствующих α -бромкетонов (V и VI). Последние,



I-IV

I R = OH, R¹ = H; II R = R¹ = OH; III R = OCHF₂, R¹ = H; IV R = R¹ = OCHF₂

являясь стабильными соединениями, были использованы в качестве синтонов для получения различных азотсодержащих гетероциклических соединений по методу Чичибабина.



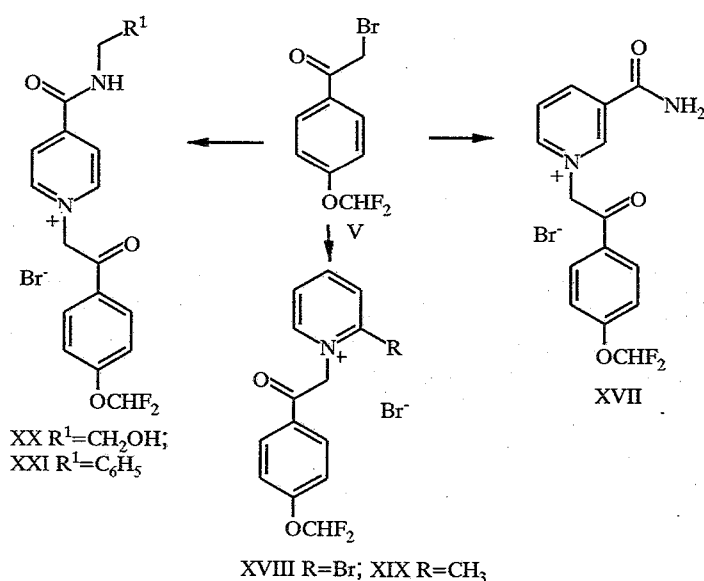
V R = OCHF₂, R¹ = H; VI R = R¹ = OCHF₂; VIIa n = 1; VIIb n = 2; VIII n = 1, R = OCHF₂, R¹ = H; IX, X n = 1, R = R¹ = OCHF₂; XI n = 2, R = OCHF₂, R¹ = H; XII n = 1, R = OH, R¹ = H; XIII n = 2, R = OH, R¹ = H; XIV n = 1, R = OCHF₂, R¹ = H; XV n = 2, R = OCHF₂, R¹ = H; XVI n = 1, R = R¹ = OCHF₂

Изучены условия конденсации α -бромкетонов V и VI с циклическими три- и тетраметиленамидами (VIIa,б) [10] в растворителях различной полярности в широком интервале температур. Показано, что оптимальным является проведение конденсации в эфире или хлороформе при 20...25 °С. Повышение температуры реакции приводит к значительному осмолению. Полученные в результате конденсации четвертичные соли (VIII) и (IX) представляют собой бесцветные кристаллические вещества, устойчивые при хранении. При кипячении в воде с добавлением 1...2 капель 48% бромистоводородной кислоты они циклизуются в арилтри- и тетраметиленимидазолы (X, XI) с сохранением диформетоксигруппы. В случае большого избытка (до 5 мл 48% HBr) циклизация сопровождается деструкцией диформетоксигруппы с образованием соответствующих гидроксипроизводных (XII и XIII). Строение полученных продуктов доказано на основе данных спектров ПМР. Так, для четвертичных солей (VIII, IX) характерны сигналы метиленовых групп пирролинового ядра в области 2,4...4,0 м. д. и двухпротонные синглеты метиленовой группы фенольного радикала при 5,25 м. д. Циклизация соли IX в гидробромид 2-(2,4-бисдиформетоксифенил)-6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-а]имидазола (X) сопровождается исчезновением сигнала метиленовой группы при 5,25 м. д. и появлением однопротонного синглета при 7,63 м. д., относящегося к протону образовавшегося имидазольного кольца в положении 3 конденсированной системы. Гидролиз диформетоксигрупп в соединениях XI и XIV до гидроксигрупп (соединения XII и XIII) сопровождается изменением химических сдвигов протонов ароматического ядра, наблюдаемых в спектрах ПМР. Так, при наличии в *п*-положении ароматического ядра группы OCHF₂ четырехпротонный дублет дублетов регистрируется при 7,32 и 7,68 м. д., тогда как появление гидроксильных групп влечет за собой смещение резонансных сигналов протонов до 7,12 и 7,59 м. д. соответственно.

Дифторметоксигруппы в бензольном кольце 2-арилпроизводных гетероциклов X и XI оказались более устойчивы к действию щелочи. Обработкой водных растворов солей X—XIII 10% раствором гидроксида натрия были получены основания XIV—XVI.

α -Бром-4-дифторметоксиацетофенон (V) был также использован в качестве реагента для N-алкилирования ряда производных пиридина. Так, взаимодействием α -бромкетонов V с эквимольными количествами 2-бромпиридина, α -пиколина, N-(β -оксиэтил)амида изоникотиновой кислоты, N-бензиламида изоникотиновой кислоты и никотинамида получены соответствующие четвертичные соли (XVII—XXI).

В спектрах ПМР солей XVII—XXI видны характерные сигналы группы OCHF_2 в области 6,67...6,86 м. д., а также сигналы протонов пиридинового ядра с соответствующими заместителями.



ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ПМР сняты на спектрометре Bruker-200 (200 МГц) для растворов в трифторуксусной кислоте (внутренний стандарт ТМС).

2,4-Бисдифторметоксиацетофенон (IV). В трехгорлый реактор емкостью 2 л, снабженный мешалкой, барботером для ввода газа и обратным холодильником, соединенным со склянкой Тищенко для контроля выхода газа, загружают 114 г (0,75 ммоль) 2,4-диоксиацетофенона, 700 мл диоксана, 450 мл 46% раствора NaOH и 300 мл воды. Через реакционную смесь при перемешивании и температуре 60...70 °C пропускают фреон-22 (CHF_2Cl) в течение 3 ч, затем приливают еще 150 мл 46% раствора NaOH и пропускают фреон-22 еще 2 ч. Смесь охлаждают, осадок минеральных солей отфильтровывают, тщательно отжимают и промывают эфиром (3 × 120 мл). Водно-диоксанный фильтрат выливают в 1,6 л воды со льдом, органический слой извлекают эфиром, промывают 10% раствором едкого натра, водой до нейтральной реакции и сушат безводным сульфатом натрия. Эфир отгоняют, остаток перегоняют в вакууме, собирают фракцию $T_{\text{кип}}$ 139...143 °C (12 мм рт. ст.). Выход 73 г (38,6%) $n_D = 1,4812$. Найдено, %: F 29,7. $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{F}_4\text{O}_3$. Вычислено, %: F 30,2.

2,4-Динитрофенилгидразон 2,4-бисдиформетоксиацетофенона. $T_{пл}$ 109...111 °C (из этанола). Спектр ПМР: 3,05 (3H, с, CH₃); 6,71 (1H, т, OCHF₂); 6,88 (1H, т, OCHF₂); 7,24...9,24 м. д. (6H, м, аром.). Найдено, %: F 17,8. C₁₆H₁₂F₄N₄O₆. Вычислено, %: F 17,6.

4-Диформетоксиацетофенон (III) синтезируют по методу [9].

α -Бром-4-диформетоксиацетофенон (V). К раствору 46,5 г (0,25 моль) 4-диформетоксиацетофенона III в смеси 40 мл диоксана и 100 мл эфира при перемешивании добавляют по каплям 13 мл (0,255 моль) брома в течение 30 минут. Затем реакционную смесь выливают в 400 мл воды, органический слой отделяют, промывают водой, сушат над безводным сульфатом натрия. Растворитель упаривают в вакууме, остаток кристаллизуют из гексана. Выход 51 г (77%). $T_{пл}$ 63...64 °C.

α -Бром-2,4-бисдиформетоксиацетофенон (VI) получают аналогично соединению V из 63 г (0,25 моль) 2,4-бисдиформетоксиацетофенона IV и 13 мл (0,255 моль) брома. Выход 76 г (92%). $T_{кип}$ 117...120 °C/1 мм рт. ст., $n_D = 1,5142$.

Бромид 1-(4-диформетоксибензоил)метил-2-амино-4,5-дигидро-3H-пирроля (VIII). К раствору 9,28 г (0,035 моль) α -бром-4-диформетоксиацетофенона V в 80 мл хлороформа при перемешивании приливают по каплям хлороформный раствор 2,94 г (0,035 моль) 2-амино-4,5-дигидро-3H-пиррола. Через 1...2 мин наблюдалось образование бесцветных кристаллов, сопровождающееся разогревом реакционной смеси. После 2 ч перемешивания образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают эфиром. Выход 9,0 г (73,3%). $T_{пл}$ 208...210 (из пропанола-2). Спектр ПМР: 2,44 (2H, м, CH₂); 3,29 (2H, т, CH₂); 3,95 (2H, т, CH₂); 5,24 (2H, с, CH₂); 6,73 (1H, т, OCHF₂); 7,30 и 7,67 м. д. (4H, д. д, C₆H₄). Найдено, %: N 8,04; F 10,7. C₁₃H₁₅BrF₂N₂O₂. Вычислено, %: N 8,02; F 10,9.

Бромид 1-(2,4-бисдиформетоксибензоил)метил-2-амино-4,5-дигидро-3H-пирроля (IX) получен аналогично соединению VIII. Выход 64%. $T_{пл}$ 162 °C (из пропанола-2). Спектр ПМР: 2,43 (2H, м, CH₂); 3,27 (2H, т, CH₂); 3,96 (2H, т, CH₂); 5,25 (2H, с, CH₂); 6,67 (1H, т, OCHF₂); 6,86 (1H, т, OCHF₂); 7,08...8,17 м. д. (3H, м, аром.). Найдено, %: N 6,67; F 18,5. C₁₄H₁₅BrF₄N₂O₃. Вычислено, %: N 6,75; F 18,3.

Гидробромид 2-(2',4'-бисдиформетоксифенил)-6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2- α]имидазола (X). Кипятят 5 ч 2,08 г (0,005 моль) соли IX с обратным холодильником в 100 мл воды с добавлением 2...3 капель 48% бромистоводородной кислоты. Затем реакционную смесь упаривают досуха на водяной бане. Сухой остаток очищают кристаллизацией из пропанола-2. Выход 1,54 г (77,6%). $T_{пл}$ 90...92 °C. Спектр ПМР: 2,98 (2H, м, CH₂); 3,43 (2H, т, CH₂); 4,46 (2H, т, CH₂); 6,61 (1H, т, OCHF₂); 6,74 (1H, т, OCHF₂); 7,63 (1H, с, 3-H); 7,25...7,47 м. д. (3H, м, аром.). Найдено, %: N 6,92; F 19,2. C₁₄H₁₃BrF₄N₂O₂. Вычислено, %: N 7,05; F 19,1.

Гидробромид 2-(4'-диформетоксифенил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2- α]пиридина (XI). К раствору 2,65 г (0,01 моль) α -бром-4-диформетоксиацетофенона V в 20 мл хлороформа при перемешивании приливают раствор 0,98 г (0,01 моль) 2-амино-3,4,5,6-тетрагидропиридина в 15 мл хлороформа. После 2 ч перемешивания растворитель осторожно сливают, оставшееся масло промывают эфиром. После удаления эфира приливают 100 мл воды с 2...3 каплями бромистоводородной кислоты и кипятят с обратным холодильником 5 ч. Затем реакционную смесь упаривают досуха на водяной бане. Выход 1,48 г (43%). $T_{пл}$ 212...213 °C (из пропанола-2). Спектр ПМР: 2,22 (4H, м, CH₂CH₂); 3,23 (2H, т, CH₂); 4,28 (2H, т, CH₂); 6,56 (1H, т, OCHF₂); 7,24 (1H, с, 3-H); 7,32 и 7,68 м. д. (4H, д. д, C₆H₄). Найдено, %: F 10,9. C₁₄H₁₅BrF₂N₂O. Вычислено, %: F 11,0.

Гидробромид 2-(4'-гидроксифенил)-6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2- α]имидазола (XII). Кипятят 5 ч 1,745 г (0,005 моль) соли VIII с обратным холодильником в 100 мл воды с добавлением 5 мл 48% бромистоводородной кислоты, после чего реакционную смесь упаривают досуха на водяной бане. Выход 0,88 г (63%). $T_{пл}$ 275...277 °C (из пропанола-2). Спектр ПМР: 2,96 (2H, м, CH₂); 3,40 (2H, т, CH₂); 4,41 (2H, т, CH₂); 7,13 и 7,58 (4H, д. д, C₆H₄); 7,38 м. д. (1H, с, 3-H). Найдено, %: Br 28,2. C₁₂H₁₃BrN₂O. Вычислено, %: Br 28,5.

Гидробромид 2-(4'-гидроксифенил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2- α]пиридина (XIII) получают аналогично соединению XI с тем отличием, что в качестве катализатора используют 5 мл 48% бромистоводородной кислоты. Выход 38%. $T_{пл}$ 289...290 °C (из пропанола-2). Спектр ПМР: 2,22 (4H, м, CH₂CH₂); 3,22 (2H, т, CH₂); 4,26 (2H, т, CH₂); 7,29 (1H, с, 3-H); 7,12 и 7,59 (4H, д. д, C₆H₄). Найдено, %: Br 26,9. C₁₃H₁₅BrN₂O. Вычислено, %: Br 27,1.

2-(4'-Диформетоксифенил)-6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2- α]имидазол (XIV). Кипятят 5 ч 3,49 г (0,01 моль) соли VIII с обратным холодильником в 100 мл воды с добавлением 2...3 капель

1374

48% бромистоводородной кислоты. По охлаждении приливают 15 мл 10% раствора гидроксида натрия. Образовавшиеся кристаллы отфильтровывают, промывают водой, сушат. Выход 1,3 г (54%). $T_{пл}$ 117...118 °C (из гексана). Спектр ПМР: 2,99 (2H, м, CH_2); 3,37 (2H, т, CH_2); 4,42 (2H, т, CH_2); 6,55 (1H, т, OCH_2F_2); 7,31 и 7,61 (4H, д. д, C_6H_4); 7,45 м. д. (1H, с, 3-H). Найдено, %: C 62,4; H 4,7; F 15,6; N 11,1. $C_{13}H_{12}F_2N_2O$. Вычислено, %: C 62,4; H 4,8; F 15,2; N 11,2.

2-(4'-Дифторметоксифенил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2- α]пиридин (XV). К раствору 1,73 г (0,005 моль) соли XI в 100 мл воды приливают 10 мл 10% раствора гидроксида натрия. Образовавшиеся кристаллы отфильтровывают, промывают водой, сушат. Выход 1,15 г (87%). $T_{пл}$ 135...136 °C (из гексана). Спектр ПМР ($CDCl_3$, TMC): 1,96 (4H, м, CH_2CH_2); 2,91 (2H, т, CH_2); 3,96 (2H, т, CH_2); 6,50 (1H, т, OCH_2F_2); 7,03 (1H, с, 3-H); 7,08 и 7,72 м. д. (4H, д. д, C_6H_4). Найдено, %: C 63,2; H 5,21; F 14,2; N 10,3. $C_{14}H_{14}F_2N_2O$. Вычислено, %: C 63,6; H 5,30; F 14,4; N 10,6.

2-(2',4'-Бисдифторметоксифенил)-6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2- α]имидазол (XVI) получают аналогично соединению XV из соли IX. Выход 84%. $T_{пл}$ 95...96 °C (из гексана). Спектр ПМР ($CDCl_3$, TMC): 2,63 (2H, м, CH_2); 2,91 (2H, т, CH_2); 4,02 (2H, т, CH_2); 6,52 (2H, т, OCH_2F_2); 6,90...8,20 (3H, м, C_6H_3); 7,41 м. д. (1H, с, 3-H). Найдено, %: C 49,8; H 3,89; F 23,7; N 8,73. $C_{14}H_{12}F_4N_2O_2$. Вычислено, %: C 53,2; H 3,80; F 24,0; N 8,86.

Бромид 1-(4'-дифторметоксифенацил)-3-карбамидопиридиния (XVII). К раствору 1,22 г (0,01 моль) амида никотиновой кислоты в 50 мл ацетона приливают раствор 2,65 г (0,01 моль) галогенкетона V в 30 мл ацетона. Через сутки образовавшиеся кристаллы отфильтровывают, промывают эфиром, сушат. Выход 2,4 г (62%). $T_{пл}$ 206...208 °C (из метанола). Спектр ПМР ($DMCO$, ГМДС): 6,44 (2H, с, NCH_2CO); 7,42 (1H, т, OCH_2F_2); 7,38 и 8,08 (4H, д. д, C_6H_4); 8,16 (1H, д, 4-H); 8,32 (1H, т, 5-H); 9,02 (2H, м, $CONH_2$); 9,41 м. д. (1H, с, 2-H). Найдено, %: N 7,15. $C_{15}H_{13}BrF_2N_2O_3$. Вычислено, %: N 7,24.

Бромид 1-(4'-дифторметоксифенацил)-2-бромпиридиния (XVIII). Смесь 0,216 г (0,0015 моль) 2-бромпиридина и 0,398 г (0,0015 моль) галогенкетона V выдерживают на кипящей водяной бане 5 ч. По охлаждении реакционную смесь растирают с эфиром, отфильтровывают, сушат. Выход 0,175 г (28%). $T_{пл}$ 138...140 °C (из пропанола-2). Спектр ПМР ($DMCO$, ГМДС): 5,49 (2H, с, NCH_2CO); 6,31 (1H, т, 4-H); 6,43 (1H, д, 3-H); 7,45 (1H, т, OCH_2F_2); 7,35 и 8,13 (4H, д. д, C_6H_4); 7,51 (1H, т, 5-H); 7,67 м. д. (1H, д, 6-H). Найдено, %: N 3,79. $C_{14}H_{11}BrF_2N_2O_2$. Вычислено, %: N 3,64.

Бромид 1-(4'-дифторметоксифенацил)-2-метилпиридиния (XIX) получают аналогично соединению XVIII из эквимольных количеств α -пиколина и галогенкетона V. Выход 42%. $T_{пл}$ 172...174 °C (из пропанола-2). Спектр ПМР ($DMCO$, ГМДС): 2,65 (2H, с, CH_3); 6,48 (2H, с, NCH_2CO); 7,44 (1H, т, OCH_2F_2); 7,39 и 8,12 (4H, д. д, C_6H_4); 8,02 (1H, т, 4-H); 8,14 (1H, д, 3-H); 8,56 (1H, т, 5-H); 8,87 м. д. (1H, д, 6-H). Найдено, %: N 4,02. $C_{15}H_{14}BrF_2N_2O_2$. Вычислено, %: N 3,91.

Бромид 1-(4'-дифторметоксифенацил)-4-(N- β -гидроксиэтил)карбамидопиридиния (XX) получают аналогично соединению XVII из эквимольных количеств N-(β -гидроксиэтил)изоникотинамида и галогенкетона V. Выход 59%. $T_{пл}$ 180...182 °C (из метанола). Спектр ПМР ($DMCO$, ГМДС): 3,49...3,75 (4H, м, CH_2CH_2); 4,56 (1H, т, OH); 6,43 (2H, с, NCH_2CO); 7,41 (1H, т, OCH_2F_2); 7,39 и 8,09 (4H, д. д, C_6H_4); 8,45 и 9,06 (4H, д. д, $n-C_5H_4N$); 9,24 м. д. (1H, т, NH). Найдено, %: N 7,15. $C_{14}H_{17}BrF_2N_2O_4$. Вычислено, %: N 7,09.

Бромид 1-(4'-дифторметоксифенацил)-4-(N-бензил)карбамидопиридиния (XXI) получают аналогично соединению XVII из эквимольных количеств N-бензиламида изоникотиновой кислоты и галогенкетона V. Выход 76%. $T_{пл}$ 224...226 °C (из метанола). Спектр ПМР: 4,78 (2H, с, $NCH_2C_6H_5$); 5,25 (2H, с, NCH_2CO); 6,73 (1H, т, OCH_2F_2); 7,39 (5H, с, C_6H_5); 7,30 и 7,68 (4H, д. д, C_6H_4); 8,58 и 8,96 м. д. (4H, д. д, C_5H_4N). Найдено, %: F 8,35. $C_{22}H_{19}BrF_2N_2O_3$. Вычислено, %: F 8,21.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Pat. 4186205 US / Bender P. E. // C. A. — 1980. — Vol. 92. — 181195.
2. Andreani A., Rambaldi M., Locatelli G. // Eur. J. Med. Chem. — 1994. — Vol. 29. — P. 339.
3. Pat. 94184148 Jpn /Morisawa Y., Okada T., Okazoe T., Nakamura N., Inoue Y., Ebisu H. // C. A. — 1994. — Vol. 121. — 300893.
4. Barlin G. B., Davies L. P., Harrison P. W. // Austral. J. Chem. — 1995. — Vol. 48. — P. 1031.

5. Ягупольский Л. М. // Ароматические и гетероциклические соединения с фторсодержащими заместителями. — Киев: Наукова думка, 1988. — С. 319.
6. Кастрон В. В., Витолинь Р. О., Дубур Г. Я., Скрастиньш И. П., Кименис А. А. // Хим.-фарм. журн. — 1987. — Т. 21. — С. 554.
7. А. с. 706410 СССР / В. В. Кастрон, Р. О. Витолинь, Ю. А. Фиалков, С. В. Шеляженко, Г. Я. Дубур, А. А. Кименис, Л. М. Ягупольский // Б. И. — 1979. — № 48. — С. 88.
8. А. с. 1085971 СССР / Ю. А. Фиалков, С. В. Шеляженко // Б. И. — 1984. — № 14. — С. 79.
9. Шеляженко С. В., Фиалков Ю. А., Ягупольский Л. М. // ЖОрХ. — 1992. — № 28. — С. 1652.
10. Moriconi E. J., Cevasco A. A. // J. Org. Chem. — 1968. — Vol. 33. — P. 2109.

Черниговский педагогический институт
им. Т. Г. Шевченко,
Чернигов 250038

Поступило в редакцию 15.01.97

Институт органической химии НАН
Украины, Киев 252660