

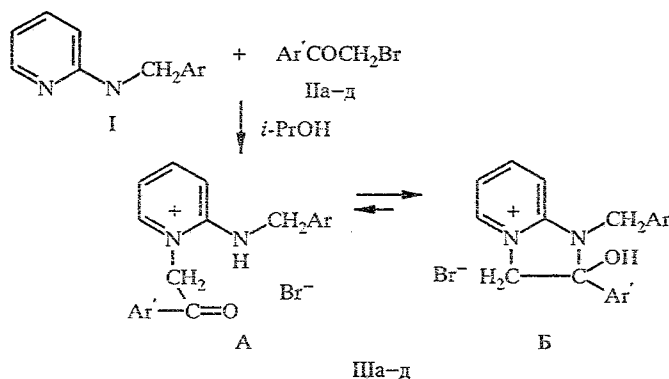
А. М. Демченко, В. А. Чумаков, К. Г. Назаренко,
А. Н. Красовский, В. В. Пироженко, М. О. Лозинский

СИНТЕЗ, СТРОЕНИЕ И СВОЙСТВА БРОМИДОВ
1-(*n*-R-ФЕНАЦИЛ)-2-(*n*-МЕТОКСИБЕНЗИЛАМИНО)ПИРИДИНИЯ

Алкилированием 2-(*n*-метоксibenзиламино)пиридина замещенными фенацилбромидами синтезированы бромиды 2-(*n*-метоксibenзиламино)-1-(*n*-R-фенацил)пиридиния. Спектральными методами показано, что последние существуют в виде солей 1,2-диарил-2-гидрокси-2,3-дигидроимидазо[1,2-*a*]пиридиния. Изучены их свойства и предложен альтернативный путь синтеза.

Исследование алкилирования 2-аминопиридина различными галогенкарбонильными соединениями, начатое еще А. Е. Чичибабиним [1], привело к получению многих полезных в практическом плане соединений [2—5]. Однако до настоящего времени не было изучено поведение в данной реакции 2-(R-амино)пиридинов.

Алкилированием известного 2-(*n*-метоксibenзиламино)пиридина (I) [6] α -галогенкетонами (IIа—д) в среде пропанола-2 нами с высокими выходами получены соответствующие соли (IIIа—д), которые могут существовать в таутомерных формах А и Б [7].



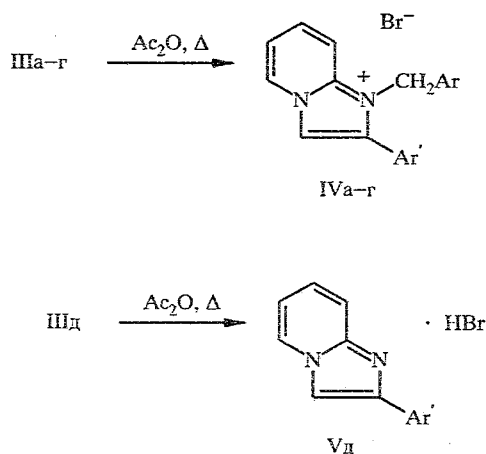
I—III Ar = C₆H₄OCH₃-*p*, II—III Ar' = C₆H₄-R-*p*, везде а R = H, б R = CH₃,
в R = Cl, г R = Br, д R = NO₂

Анализ данных ПМР, ИК и УФ спектров однозначно свидетельствует о существовании солей IIIа—д в бициклической форме Б. В спектре ПМР протоны обеих метиленовых групп соединений IIIа,б и «циклической» группы CH₂ соединений IIIв,г проявляются в виде характеристических сигналов АВ-системы ($J = 13,6 \dots 16,6$ Гц). Следует отметить, что степень магнитной неэквивалентности протонов ациклической группы CH₂ зависит от природы заместителя R в фрагменте Ar'. Так, при R = Cl, Br, NO₂ (соединения IIIв—д) сигналы этих протонов имеют вид уширенного синглетта в области 4,40...4,44 м. д. Циклическая форма Б также подтверждается наличием в области 7,9...8,2 м. д. однопротонного синглетного сигнала, который с уверенностью можно отнести к атому водорода гидроксильной группы в положении 2 системы имидазо[1,2-*a*]пиридина. При добавлении небольшого количества D₂O этот сигнал исчезает вследствие дейтеробмена. Обнаружена линейная зависимость значений химических сдвигов протона

гидроксильной группы от значений σ_{para} -констант Гаммета [8] заместителей в Ar' , которая может быть выражена уравнением:

$$\delta_{OH} \text{ (м. д.)} = 0,109 \sigma_{para} + 8,043 \quad (r = 0,95, S^2 = 9,38 \cdot 10^{-3}).$$

В ИК спектрах соединений IIIa—д, снятых в таблетках KBr, четко проявляются валентные группы CN в области 1635...1645, а также группы OH в области 3080...3170 см^{-1} и отсутствуют валентные колебания групп CO и NH. Следовательно, и в твердом виде соли IIIa—д существуют в бициклической таутомерной форме Б. Дополнительным подтверждением этого является отсутствие в электронных спектрах соединений IIIa—д характерного бензоильного хромофора при 246 нм [9].



При непродолжительном нагревании солей IIIa—г в уксусном ангидриде происходит отщепление молекулы воды и образуются бромиды 2-арил-1-(*n*-метоксибензил)имидазо[1,2-*a*]пиридиния (IVa—г). Строение последних подтверждают данные спектров ПМР. Так, в этих спектрах отсутствуют сигналы протонов метиленовой и гидроксильной групп соответственно в положениях 3 и 2 системы имидазо[1,2-*a*]пиридина (характерные для солей III), но имеется синглетный сигнал при 8,68...8,75 м. д., который можно отнести к протону в положении 3.

В ИК спектрах солей IVa—г отсутствуют полосы валентных колебаний гидроксильной группы (характерные для солей IIIa—д), но имеется набор полос характеристических валентных колебаний в интервале 1650...1350 см^{-1} , которые можно отнести к колебаниям имидазольного фрагмента молекулы [10].

Интересно отметить, что нагревание соли IIIд ($R = \text{NO}_2$) с уксусным ангидридом приводит к образованию гидробромида 2-(*n*-нитрофенил)имидазо[1,2-*a*]пиридина (Vд), т. е. ароматизация имидазольного ядра сопровождается отщеплением *n*-метоксибензильной группы в положении 1 системы. Образование соли Vд доказано ее встречным синтезом из 2-аминопиридина и α -бром-*n*-нитроацетофенона, как описано в работе [4]. ИК спектры солей Vд, синтезированных разными методами, идентичны. В спектре ПМР соли Vд отсутствуют сигналы протонов *n*-метоксибензильного фрагмента молекулы, характерные для солей IVa—г.

Ранее было показано, что переход от четвертичной соли к простой, т. е. декватернизация конденсированных имидазольных солей, протекает в довольно жестких условиях [11]. Например, отщепление аллильной группы из положения 1 системы пирроло[1,2-*a*]имидазолия наблюдалось при 250 °С и пониженном давлении [11]. Тот факт, что при нагревании соединения IIIд нам не удалось выделить четвертичную соль IVд, свидетельствует о

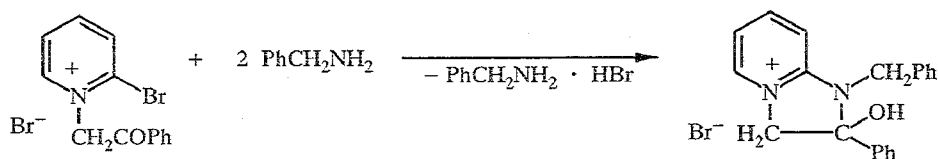
Характеристики имидазо[1,2-а]пиридиниевых солей IIIa—e, IVa—г

Соединение	Брутто-формула	Найдено (%) Вычислено (%)		T _{пл} , °C	УФ спектр, λ, нм (lg ε)	ИК спектр, см ⁻¹	Выход, %
		Br	N				
IIIa	C ₂₁ H ₂₁ BrN ₂ O ₂	<u>19,2</u> 19,4	<u>6,91</u> 6,79	177...178	333 (3,70)	1580, 1645, 3060	55
IIIб	C ₂₂ H ₂₃ BrN ₂ O ₂	<u>18,8</u> 18,7	<u>6,67</u> 6,56	178...179	333 (3,64)	1575, 1640, 3170	79
IIIв	C ₂₁ H ₂₀ BrClN ₂ O ₂	—	<u>6,32</u> 6,26	188...189	333 (3,74)	1580, 1645, 3160	72
IIIг	C ₂₁ H ₂₀ Br ₂ N ₂ O ₂	<u>32,4</u> 32,5	<u>5,73</u> 5,69	197...198	333 (3,68)	1580, 1645, 3180	82
IIIд	C ₂₁ H ₂₀ BrN ₃ O ₄	<u>17,7</u> 17,5	<u>8,93</u> 9,17	210...211	333 (3,70)	1580, 1640, 3080	93
IIIe	C ₂₀ H ₁₉ BrN ₂ O	<u>20,8</u> 20,9	<u>7,33</u> 7,31	194...195	—	—	23
IVa	C ₂₁ H ₁₉ BrN ₂ O	<u>20,2</u> 20,3	<u>7,18</u> 7,09	145...146	285 (3,98)	1520, 1610, 1645	70
IVб	C ₂₂ H ₂₁ BrN ₂ O	<u>19,6</u> 19,6	<u>6,88</u> 6,85	168...169	285 (3,99)	1520, 1615, 1640	65
IVв	C ₂₁ H ₁₈ BrClN ₂ O	<u>18,6</u> 18,6	<u>6,55</u> 6,52	197...198	285 (4,19)	1515, 1610, 1635	69
IVг	C ₂₁ H ₁₈ Br ₂ N ₂ O	<u>33,5</u> 33,8	<u>5,86</u> 5,91	203...204	285 (4,06)	1515, 1605, 1635	68

декватернизации последней с отщеплением бензильной группы в достаточно мягких условиях. Очевидно, это объясняется сильными электроноакцепторными свойствами *n*-нитрофенильной группы в положении 1 системы имидазо [1,2-*a*]пиридина.

Попытки синтеза солей типа IVа—г на примере алкилирования 2-(*n*-хлорфенил)имидазо [1,2-*a*]пиридина (VIв) 4-метоксибензилбромидом в растворителях различной полярности не увенчались успехом. Из реакционной смеси была выделена бромистоводородная соль исходного имидазопиридина (Vв), что доказано данными спектроскопии ПМР (в спектре соли после попытки алкилирования отсутствуют сигналы протонов *n*-метоксибензильной группы).

Альтернативный путь получения соединений типа III показан нами на примере синтеза соли IIIе взаимодействием бромида 1-фенацил-2-бромпиридиния с двукратным количеством бензиламина, протекающего с большим выделением тепла.



Циклическое строение соли IIIе подтверждают данные ПМР, ИК и УФ спектров (см. табл. 2).

Сопоставлением спектров ПМР соединений IIIа и IIIе можно однозначно сделать отнесение сигналов протонов обеих метиленовых групп. Так, у соли IIIа обе диастереотопные группы CH_2 зарегистрированы при 3,89 и 4,99, а у соли IIIе — при 4,48 и 5,00 м. д., т. е. введение метоксильной группы в бензольный фрагмент молекулы в случае IIIа приводит к сдвигу сигналов протонов группы CH_2Ar в более сильное поле (от 4,48 до 3,89 м. д.). В то же время сигналы при 4,99 м. д. остаются без изменения, что указывает на их одинаковое структурное окружение. Учитывая тот факт, что в результате ароматизации имидазольного фрагмента молекулы солей IVа—г сигналы метиленовых протонов группы CH_2Ar смещаются в область 5,66...5,69 м. д. (т. е. более чем на 1,2 м. д. в слабое поле), можно сделать предположение о преимущественной локализации положительного заряда в солях IIIа—е и IVа—г. В солях типа III он, по-видимому, локализован на пиридиновом азоте, а в солях типа IV — на атоме азота в положении 1 системы имидазо [1,2-*a*]пиридиния.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры сняты на приборе UR-20 (в таблетках KBr). Электронные спектры в этаноле получены на приборе Specord M-40. Спектры ПМР записаны на приборе Gemini-200 (200 МГц) в растворе ДМСО-*d*₆, внутренний стандарт ТМС.

Исходный 2-(*n*-метоксибензиламино)пиридин получен из 2-аминопиридина и анисового альдегида по методике работы [6]. Бромид 2-бром-1-фенацилпиридиния получен известным путем из 2-бромпиридина и фенацилбромида [12].

Бромиды 1-(*n*-метоксибензил)-2-арил-2-гидрокси-2,3-дигидроимидазо [1,2-*a*]пиридиния (IIIа—д). К раствору 0,01 моль замещенного фенацилбромида в 10 мл пропанола-2 добавляют раствор 2,14 г (0,01 моль) 2-(*n*-метоксибензиламино)пиридина в 20 мл пропанола-2. Реакционную смесь кипятят с обратным холодильником 30 мин, а затем выдерживают 24 ч при 18...20 °С. Осадок отфильтровывают, промывают эфиром. Продукты кристаллизуют из смеси пропанол-2—гексан, 2 : 1 (IIIа,б,д), этанола (IIIв) или пропанола-2 (IIIг). Характеристики соединений IIIа—д приведены в таблицах 1, 2.

Данные спектров ПМР соединений IIIa—e, IVa—г

Соединение	Химические сдвиги, δ , м. д., КССВ (J), Гц									
	ОСН ₃ с	СН ₂ Аг (J)	3-НСН ₂ (J) или 3-НСН*	Н _{Аг} **2	Н _{Аг} **3	ОН с	5-Н д	6-Н т	7-Н т	8-Н*4 д
IIIa	3,70	3,85 д, 3,92 д (16,6)	4,96 д, 5,03 д (14,3)	6,81 д, 7,12 д	7,41...7,75 м	7,95	8,48	7,17	8,15	6,95
IIIб*5	3,71	4,33 д, 4,40 д (16,6)	4,94 д, 4,99 д (14,0)	6,82 д, 7,14 д	7,23 д, 7,64 д	7,88	8,49	7,16	8,10	6,91
IIIв	3,71	4,40 уш. с.	4,93 д, 4,99 д (13,6)	6,81 д, 7,10 д	7,46 д, 7,76 д	8,03	8,47	7,20	8,13	7,04
IIIг	3,71	4,40 уш. с.	4,97 уш. с.	6,81 д, 7,11 д	7,58 д, 7,70 д	8,03	8,49	7,20	8,13	6,99
IIIд	3,68	4,44 уш. с.	5,03 уш. с.	6,77 д, 7,08 д	8,00 д, 8,20 д	8,25	8,50	7,24	8,16	7,11
IIIе	—	4,45 д, 4,50 д (16,6)	4,97 д, 5,02 д (14,3)	7,24...7,86 м	7,40...7,76 м	7,96	8,49	7,18	8,11	6,96
IVa	3,67	5,69 с	8,76 с	6,81 д, 6,96 д	7,61 с	—	8,34	8,11	7,65	9,09
IVб*5	3,08	5,66 с	8,68 с	6,82 д, 6,97 д	7,41 д, 7,50 д	—	8,28	8,10	7,63	9,04
IVв	3,68	5,68 с	8,76 с	6,81 д, 6,97 д	7,63 д, 7,67 д	—	8,34	8,12	7,66	9,07
IVг	3,68	5,68 с	8,75 с	6,81 д, 6,97 д	7,59 д, 7,80 д	—	8,33	8,11	7,65	9,07

* Для соединений IVa—г.

*2 $J_{2,3} = J_{5,6} = 9$.*3 $J_{2,3} = J_{5,6} = 8...9$.*4 Для соединений IIIa—e $J_{5,6} = J_{6,5} = 6,3$, $J_{7,8} = J_{8,7} = 8,4...8,8$.Для соединений IVa—г $J_{5,6} = J_{6,5} = 9...9,2$, $J_{7,8} = J_{8,7} = 6,6$.*5 Сигнал протонов R = СН₃ имеет вид синглета при 2,32 м. д.

Бромид 1-бензил-2-гидрокси-2-фенил-2,3-дигидроимидазо[1,2-*a*] пиридиния (IIIe). К 1,0 г (0,0028 моль) бромида 1-фенацил-2-бромпиридиния добавляют 0,61 мл (0,0056 моль) бензиламина. После экзотермической реакции смесь выдерживают 24 ч при 20 °С, растирают с эфиром, продукт IIIe отфильтровывают, промывают водой, сушат, кристаллизуют из смеси изопропанол—гексан, 1 : 1 (см. табл. 1, 2).

Бромиды 1-(*n*-метоксibenзил)-2-арилимидазо[1,2-*a*]пиридиния (IVa—г) и гидробромид 2-(*n*-нитрофенил)имидазо[1,2-*a*]пиридина (Vд). Кипятят 0,01 моль соли IIIa—д в 30 мл уксусного ангидрида 15 мин. После охлаждения растворитель упаривают в вакууме, остаток растирают с ацетоном, осадок продукта IVa—г или Vд отфильтровывают, кристаллизуют из пропанола-2 (см. табл. 1, 2). Выход 27%, $T_{пл}$ 250...251 °С. Смешанная проба с образцом Vд, синтезированным по методике работы [4], не дает депрессии температуры плавления. Найдено (%): Br 24,9, N 13,2. $C_{13}H_9N_3O_2 \cdot HBr$. Вычислено (%): Br 25,0, N 13,1. Температура плавления основания Vд 261...263 °С. Лит. $T_{пл}$ 263...264 °С [13]. Спектр ПМР: 7,45 (1H, т), 7,89...7,93 (2H, м), 8,22 и 8,43 (4H, д, д, H_{Ar}), 8,89 (1H, д), 9,00 (1H, с, 3-H). ИК спектр: 1598, 1516 cm^{-1} .

Попытки синтеза соли IVв из 2-(*n*-хлорфенил)имидазо[1,2-*a*]пиридина. Гидробромид 2-(*n*-хлорфенил)имидазо[1,2-*a*]пиридина (Vв).

А. Смесь 1,14 г (0,005 моль) 2-(*n*-хлорфенил)имидазо[1,2-*a*]пиридина Vв, 1,0 г (0,005 моль) 4-метоксibenзилбромида и 20 мл пропанола-2 кипятят 1 ч. Выпавший при охлаждении осадок соли Vв отфильтровывают, промывают эфиром, сушат. Выход 0,8 г (60%). $T_{пл}$ 238...239 °С. Спектр ПМР: 7,47...7,54 (2H, м), 7,69 и 7,99 (4H, д, д, H_{Ar}), 7,92...7,96 (2H, м), 7,97 (1H, с, 3-H), 8,88 (1H, с, $N^+—H$). Найдено (%): Br 25,6, N 9,04. $C_{13}H_9ClN_2$. Вычислено (%): Br 25,8, N 9,05.

Б. Кипятят 1,0 г (0,0044 моль) имидазопиридина Vв и 0,88 г (0,0044 моль) 4-метоксibenзилбромида в 30 мл бензола 1 ч. Охлаждают, выпавший маслянистый осадок растирают с эфиром, соль Vв отфильтровывают, промывают эфиром, сушат. Выход 0,28 г. $T_{пл}$ 238...239 °С.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Чичибабин А. Е. // ЖРФХО. — 1926. — Т. 58. — С. 1159.
2. Allen J., Tirot A. // J. Label. Compounds and Radiopharm. — 1986. — Vol. 23. — P. 393.
3. Sanfilippo P. J., Urbanski M., Press J. B. // J. Med. Chem. — 1988. — Vol. 31. — P. 2221.
4. Sunberg R. J., Dahlhausen D. J., Manikumar G., Mavunkel B., Biswas A., Srinivasan V., King F., jr., Waid Ph. // J. Heterocycl. Chem. — 1988. — Vol. 25. — P. 129.
5. Kaminski J. J., Puchalski G., Solomon D. M. // J. Med. Chem. — 1989. — Vol. 32. — P. 1686.
6. Синтезы гетероциклических соединений. Вып. VIII. — Ереван: Изд-во АН Арм. ССР, 1969. — С. 49.
7. Валтер К. Э. Кольчато-цепная изомерия в органической химии. — Рига: Зинатне, 1979.
8. Гордон А., Форд Р. Спутник химика. — М.: Мир, 1976. — С. 541.
9. Claxton G. P., Grisar J. M., Wiech N. L. // J. Med. Chem. — 1974. — Vol. 17. — P. 364.
10. Garfinkel D., Edsall F. T. // J. Amer. Chem. Soc. — 1958. — Vol. 80. — P. 3807.
11. Gallagher T. F., Adams J. L. // Tetrah. Lett. — 1989. — Vol. 30. — P. 6599.
12. Bradsher C. K., Brandan R. D., Boliek J. E. // J. Org. Chem. — 1969. — Vol. 34. — P. 2129.
13. Mosby W. L. // Heterocyclic Systems with Bridgehead nitrogen atoms. Part 1. — 1961. — P. 747.

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

Институт органической химии НАН
Украины, Киев 252660

Поступило в редакцию 27.12.94
После переработки 20.04.95