

Р. И. Юрченко, А. Д. Пономаренко, Н. Н. Сваровская,  
А. А. Толмачев

## 2-(АДАМАНТАН-1-ИЛ)ИМИДАЗО[1,2-*a*]ПИРИДИНЫ И ИХ ПРЕВРАЩЕНИЯ

Синтезирован ряд 1-адамантилимидазо[1,2-*a*]пиридинов. Показано отрицательное влияние электроноакцепторных заместителей в пиридиновом кольце на процесс алкилирования замещенных 2-аминопиридинов бромметил(адамантан-1-ил)кетонам. Бромированием адамантилимидазо[1,2-*a*]пиридинов кипячением в жидком бrome или в присутствии кислот Льюиса удастся ввести атом брома только в имидазольное кольцо, не затрагивая при этом адамантановое ядро. Установлено, что исследуемые соединения вступают в реакцию Риттера, несмотря на отсутствие легко уходящих групп в адамантановом ядре.

**Ключевые слова:** 2-(адамантан-1-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридины, бромирование, нитрование, реакция Риттера.

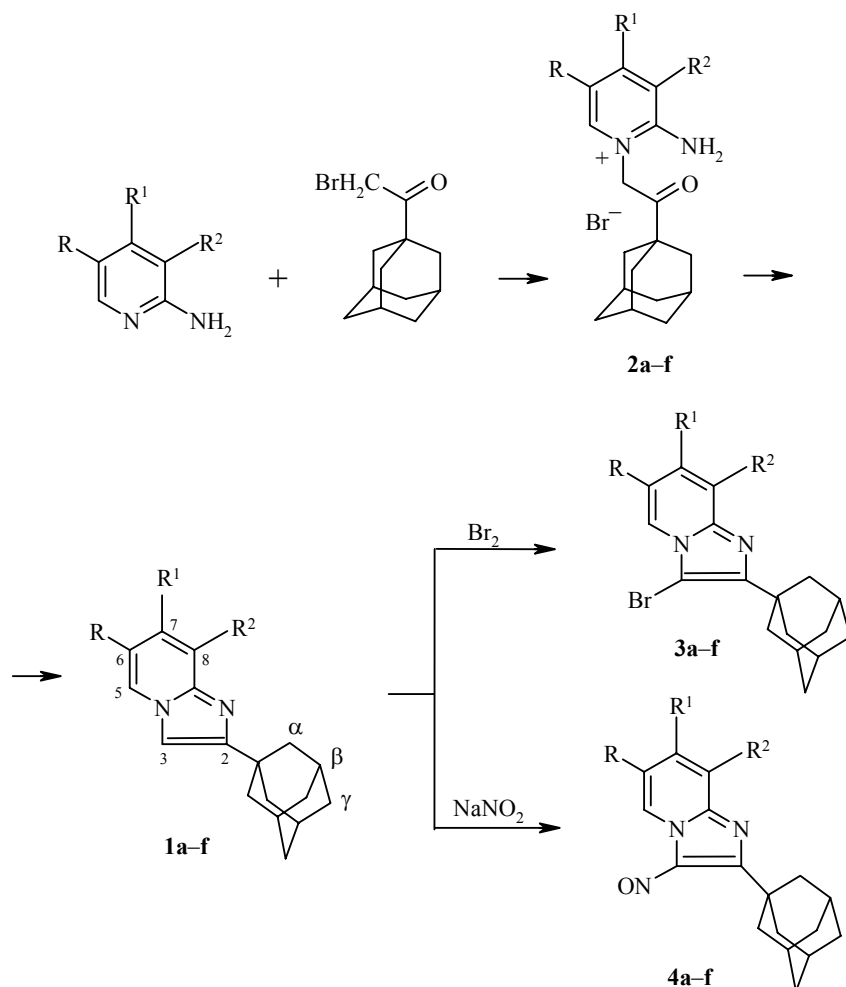
В сообщении [1] нами был описан улучшенный, по сравнению с представленным в работе [2], метод получения 2-(адамантан-1-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридина (**1a**) и осуществлены некоторые его превращения. Поскольку имидазопиридины и многие производные адамантана обладают заметной физиологической активностью, важную роль в которой играет природа имеющихся в молекуле заместителей, нами были продолжены работы по синтезу различных функциональных производных соединения **1a**.

Образование имидазопиридинов, как известно [3], процесс двухстадийный. Ранее было показано, что первую стадию реакции – алкилирование 2-аминопиридина бромметил(адамантан-1-ил)кетонам удастся осуществить с высоким выходом 1-[3-(адамантан-1-ил)-2-оксоэтил]-2-аминопиридинийбромида (**2a**) кипячением реагирующих веществ в течение 1 ч в спирте [2] либо в этилацетате [1].

Мы установили, что введение электроноакцепторных заместителей в пиридиновое кольцо существенно затрудняет реакцию. Если после нагревания в течение 1 ч в этилацетате бромметил(адамантан-1-ил)кетона с 2-аминопиридином, 2-амино-3-метилпиридином или 2-амино-4-метилпиридином выход соединений **2a–c** колеблется в пределах 80–95% (см. [1, 4] и экспериментальную часть), то уже с 2-амино-5-хлор- или 2-амино-5-бромпиридином соответствующие продукты алкилирования – соединения **2d,e** – удастся получить с выходом только 50%. Существенно не меняется выход соединений **2d,e** и после нагревания реагирующих веществ в течение 3 ч. В случае же 2-амино-3-трифторметил-5-бромпиридина через 1 ч можно было наблюдать образование лишь незначительных количеств соединения **2f** и только после 5 ч выход его составил 42%.

Вторая стадия – циклизация – эффективнее осуществляется в уксусной кислоте, а не в водном растворе бикарбоната натрия, как это ранее было описано в работе [2]. Кипячением соединения **2a** в уксусной кислоте уже

в течение 1 ч нам удалось достичь выхода адамантилимидазопиридина **1a** 84% (в сообщении [2] он составил 28%). В уксусной кислоте мы получили и соединения **1b–f** (табл. 1). Отметим, что и на стадии циклизации проявлялось отрицательное влияние электроноакцепторных заместителей, находящихся в пиридиновом цикле. Для образования соединений **1d,e,f** потребовалось более длительное время, чем для соединения **1a** (см. экспериментальную часть).



**a–c** R = H, **d** R = Cl, **e** R = Br; **a, c–e** R<sup>1</sup> = H, **b** R<sup>1</sup> = Me; **a, b, d, e** R<sup>2</sup> = H, **c** R<sup>2</sup> = Me, **f** R<sup>2</sup> = Cl

На примере соединений **1a–f** установлено, что они проявляют характерные для имидазопиридинов химические свойства [3]. Так, под действием элементарного брома они превращаются в соответствующие 3-бромимидазопиридины (**3a–e**), а нитрита натрия – 3-нитрозоимидазопиридины (**4a–e**). Ранее [1] мы показали, что при проведении бромирования соединения **1a** в условиях, обычно используемых для получения 3-бромимидазопиридинов (см. [3]), выход соединения **3a** составляет 25%. Кипячением же его в жидком бrome в течение 4 ч выход бромированного продукта **3a** удается

поднять до 71%. Заметим, что даже использование условий, обеспечивающих введение атома брома в ядро адамантана, содержащего сильные электроноакцепторные заместители (см. [5]), не позволило нам ввести атом брома в адамантановое ядро. После кипячения соединения **1a** в жидком бrome в присутствии избытка хлористого алюминия в течение 3 ч нами было выделено соединение **3a**. Возможно, гетероциклическая система в исследуемых имидазопиридинах связывает кислоту Льюиса в прочный комплекс и исключает ее каталитическое влияние на процесс замещения в адамантановом ядре.

Т а б л и ц а 1

Характеристики соединений 1–4

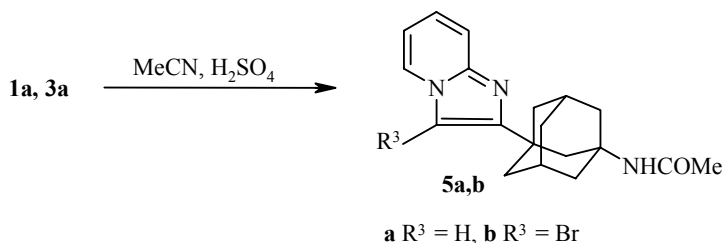
Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °С (из водного спирта)	Выход, %
		N	Cl	Br		
<b>1b</b>	C <sub>18</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub>	<u>10.43</u> 10.52			153–155	80
<b>1d</b>	C <sub>17</sub> H <sub>19</sub> ClN <sub>2</sub>		<u>12.30</u> 12.38		271–273	72
<b>1e</b>	C <sub>17</sub> H <sub>19</sub> BrN <sub>2</sub>			<u>23.92</u> 24.14	247–249	87
<b>1f</b>	C <sub>18</sub> H <sub>18</sub> ClF <sub>3</sub> N <sub>2</sub>	<u>7.74</u> 7.89			161–163	75
<b>2a</b>	C <sub>17</sub> H <sub>23</sub> BrN <sub>2</sub> O			<u>22.52</u> 22.77	238–240*	81
<b>2c</b>	C <sub>18</sub> H <sub>25</sub> BrN <sub>2</sub> O			<u>21.71</u> 21.89	226–228*	77
<b>2d</b>	C <sub>17</sub> H <sub>22</sub> BrClN <sub>2</sub> O			<u>20.52</u> 20.73	272–274*	58
<b>2e</b>	C <sub>17</sub> H <sub>22</sub> Br <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O			<u>18.40</u> 18.59	300–301*	52
<b>2f</b>	C <sub>18</sub> H <sub>21</sub> BrClF <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O			<u>17.51</u> 17.62	260–261*	42
<b>3a</b>	C <sub>17</sub> H <sub>19</sub> BrN <sub>2</sub>			<u>24.16</u> 24.14	168–170	85
<b>3b</b>	C <sub>18</sub> H <sub>21</sub> BrN <sub>2</sub>			<u>22.90</u> 23.16	168–170	69
<b>3d</b>	C <sub>17</sub> H <sub>18</sub> BrClN <sub>2</sub>	<u>7.60</u> 7.66			135–137	46
<b>3e</b>	C <sub>17</sub> H <sub>18</sub> Br <sub>2</sub> N <sub>2</sub>			<u>38.60</u> 38.99	165–167	49
<b>4a</b>	C <sub>17</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O	<u>14.79</u> 14.94			243–245	45
<b>4b</b>	C <sub>18</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O	<u>14.38</u> 14.23			233–235	48
<b>4c</b>	C <sub>18</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O	<u>14.01</u> 14.23			185–187	63
<b>4d</b>	C <sub>17</sub> H <sub>18</sub> ClN <sub>3</sub> O		<u>10.98</u> 11.24		215–217	50
<b>4e</b>	C <sub>17</sub> H <sub>18</sub> BrN <sub>3</sub> O			<u>21.92</u> 22.20	243–245	45

\* Соединения **2a–f** высаживали из спирта эфиром.

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  соединений 1, 3, 4

Соединение	R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Химические сдвиги, $\delta$ , м. д., ДМСО- $d_6$ (J, Гц)
<b>1a</b>	H	H	H	H	1.75 (6H, c, H- $\beta$ ); 1.95 (6H, c, H- $\alpha$ ); 2.04 (3H, c, H- $\gamma$ ); 6.80 (1H, т, $^3J = 8.0$ , H-6); 7.15 (1H, т, $^3J = 10.0$ , H-7); 7.45 (1H, д, $^3J = 10.0$ , H-8); 7.62 (1H, c, H-3); 8.43 (1H, д, $^3J = 8.0$ , H-5)
<b>1c</b>	H	H	CH <sub>3</sub>	H	1.75 (6H, c, H- $\beta$ ); 1.95 (6H, c, H- $\alpha$ ); 2.03 (3H, ш. c, H- $\gamma$ ); 2.45 (3H, c, CH <sub>3</sub> ); 6.69 (1H, т, $^3J = 6.5$ , H-6); 6.95 (1H, д, $^3J = 6.5$ , H-7); 7.58 (1H, c, H-3); 8.28 (1H, д, $^3J = 6.7$ , H-5)
<b>1d</b>	Cl	H	H	H	1.75 (6H, c, H- $\beta$ ); 1.94 (6H, c, H- $\alpha$ ); 2.05 (3H, ш. c, H- $\gamma$ ); 7.40 (1H, д, $^3J = 9.4$ , H-8); 7.67 (1H, д, $^3J = 9.4$ , H-7); 7.73 (1H, c, H-3); 8.83 (1H, c, H-5)
<b>1e</b>	Br	H	H	H	1.75 (6H, c, H- $\beta$ ); 1.93 (6H, c, H- $\alpha$ ); 2.04 (3H, ш. c, H- $\gamma$ ); 7.37 (1H, д, $^3J = 9.5$ , H-8); 7.54 (1H, д, $^3J = 9.5$ , H-7); 7.67 (1H, c, H-3); 8.85 (1H, c, H-5)
<b>1f</b>	CF <sub>3</sub>	H	Cl	H	1.76 (6H, c, H- $\beta$ ); 1.97 (6H, c, H- $\alpha$ ); 2.06 (3H, ш. c, H- $\gamma$ ); 7.83 (1H, c, H-7); 7.96 (1H, c, H-3); 9.22 (1H, c, H-5)
<b>3a</b>	H	H	H	Br	1.78 (6H, c, H- $\beta$ ); 2.09 (6H, c, H- $\alpha$ ); 2.18 (3H, ш. c, H- $\gamma$ ); 7.17 (1H, т, $^3J = 7.0$ , H-6); 7.47 (1H, т, $^3J = 7.0$ , H-7); 7.63 (1H, д, $^3J = 7.0$ , H-8); 8.41 (1H, д, $^3J = 7.0$ , H-5)
<b>3c</b>	H	H	CH <sub>3</sub>	Br	1.76 (6H, c, H- $\beta$ ); 2.06 (3H, ш. c, H- $\gamma$ ); 2.16 (6H ш. c, H- $\alpha$ ); 2.52 (3H, c, CH <sub>3</sub> ); 6.95 (1H, т, $^3J = 7.0$ , H-6); 7.15 (1H, д, $^3J = 7.0$ , H-7); 8.16 (1H, д, $^3J = 7.0$ , H-5)
<b>3d</b>	Cl	H	H	Br	1.78 (6H, c, H- $\beta$ ); 2.11 (6H, c, H- $\alpha$ ); 2.17 (3H, ш. c, H- $\gamma$ ); 7.59 (1H, д, $^3J = 6.0$ , H-8); 7.65 (1H, т, $^3J = 6.0$ , H-7); 8.50 (1H, c, H-5)
<b>3e</b>	Br	H	H	Br	1.79 (6H, c, H- $\beta$ ); 2.12 (6H, c, H- $\alpha$ ); 2.17 (3H, ш. c, H- $\gamma$ ); 7.58 (1H, д, $^3J = 6.0$ , H-8); 7.61 (1H, д, $^3J = 6.0$ , H-7); 8.50 (1H, c, H-5)
<b>4a</b>	H	H	H	NO	1.84 (6H, c, H- $\beta$ ); 2.14 (3H, ш. c, H- $\gamma$ ); 2.42 (6H, c, H- $\alpha$ ); 7.46 (1H, т, $^3J = 7.0$ , H-6); 7.97 (1H, д, $^3J = 7.0$ , H-7); 8.02 (1H, д, $^3J = 7.0$ , H-8); 9.85 (1H, д, $^3J = 8.0$ , H-5)
<b>4c</b>	H	H	CH <sub>3</sub>	NO	1.83 (6H, c, H- $\beta$ ); 2.14 (3H, ш. c, H- $\gamma$ ); 2.39 (6H, c, H- $\alpha$ ); 2.48 (3H, c, CH <sub>3</sub> ); 7.33 (1H, д, $^3J = 7.0$ , H-6); 7.78 (1H, c, H-8); 9.72 (1H, д, $^3J = 7.0$ , H-5)
<b>4b</b>	H	CH <sub>3</sub>	H	NO	1.82 (6H, c, H- $\beta$ ); 2.12 (3H, ш. c, H- $\gamma$ ); 2.39 (6H, c, H- $\alpha$ ); 2.50 (3H, c, CH <sub>3</sub> ); 7.33 (1H, д, $^3J = 7.0$ , H-6); 7.89 (1H, c, H-8); 9.72 (1H, д, $^3J = 7.0$ , H-5)
<b>4d</b>	Cl	H	H	NO	1.83 (6H, c, H- $\beta$ ); 2.14 (6H, c, H- $\alpha$ ); 2.42 (3H, ш. c, H- $\gamma$ ); 8.01 (1H, д, $^3J = 9.0$ , H-8); 8.15 (1H, д, $^3J = 9.0$ , H-7); 9.90 (1H, c, H-5)
<b>4e</b>	Br	H	H	NO	1.85 (6H, c, H- $\beta$ ); 2.14 (3H, ш. c, H- $\gamma$ ); 2.42 (6H, c, H- $\alpha$ ); 7.91 (1H, д, $^3J = 9.0$ , H-8); 8.12 (1H, д, $^3J = 9.0$ , H-7); 9.94 (1H, c, H-5)

Мы обнаружили также, что отсутствие в адамантановом ядре исследуемых следений атома брома или других легко уходящих групп не мешает им вступать в реакцию Риттера.



Так, реакцией с ацетонитрилом в серной кислоте соединения **1a**, **3a** были превращены нами в соответствующие ацетаминпроизводные **5a,b**. В то же время осуществить для них реакцию Коха или реакцию фосфорилирования треххлористым фосфором [6] не удастся, что объясняется, на наш взгляд, более мягкими условиями проведения этих реакций, которые не позволяют образоваться необходимому для дальнейших превращений соответствующему адамантил-катиону.

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР <sup>1</sup>H измерены на спектрометре Bruker WP-200 (200 МГц), внутренний стандарт ТМС.

2-(Адамантан-1-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин (**1a**) [1], 2-(адамантан-1-ил)-8-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин (**1c**), 2-(адамантан-1-ил)-6-хлоримидазо[1,2-*a*]пиридин (**1d**), 2-(адамантан-1-ил)-6-бромимидазо[1,2-*a*]пиридин (**1e**), 2-(адамантан-1-ил)-6-трифторметил-8-хлоримидазо[1,2-*a*]пиридин (**1f**). Раствор 10 ммоль соответствующего пиридинийбромид в уксусной кислоте кипятят в течение 1 ч для соединений **1a,c**, 1.5 ч – соединений **1d,e**, 3 ч – соединения **1f**, осадок отделяют, затем обрабатывают его 40% раствором едкого натра, промывают водой.

1-[3-(Адамантан-1-ил)-2-оксоэтил]-2-аминопиридинийбромид (**2a**) [1], 1-[3-(адамантан-1-ил)-2-оксоэтил]-2-амино-3-метилпиридинийбромид (**2c**), 1-[3-(адамантан-1-ил)-2-оксоэтил]-2-амино-5-хлорпиридинийбромид (**2d**), 1-[3-(адамантан-1-ил)-2-оксоэтил]-2-амино-5-бромпиридинийбромид (**2e**), 1-[3-(адамантан-1-ил)-2-оксоэтил]-2-амино-3-хлор-5-трифторметилпиридинийбромид (**2f**). К кипящему раствору 3.2 ммоль соответствующего 2-аминопиридина в этилацетате постепенно прибавляют при перемешивании раствор эквимолярного количества бромметил(адамантан-1-ил)кетона в 3 мл этилацетата, реакцию массу кипятят 1 ч для соединений **2a,c**, 3 ч – соединений **2d,e** и 5 ч – в случае пиридинийбромид **2f**, осадок отделяют.

2-(Адамантан-1-ил)-3-бромимидазо[1,2-*a*]пиридин (**3a**) [1], 2-(адамантан-1-ил)-3-бром-7-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин (**3b**), 2-(адамантан-1-ил)-3-бром-8-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин (**3c**), 2-(адамантан-1-ил)-3-бром-6-хлоримидазо[1,2-*a*]пиридин (**3d**), 2-(адамантан-1-ил)-3,6-дибромимидазо[1,2-*a*]пиридин (**3e**), 2-(адамантан-1-ил)-3-бром-6-трифторметил-8-хлоримидазо[1,2-*a*]пиридин (**3f**) (табл. 1). А. К раствору 1.2 ммоль соответствующего имидазопиридина в 2 мл хлороформа прибавляют при перемешивании раствор 1.2 ммоль брома в 1.5 мл хлороформа, реакцию массу перемешивают еще 1 ч, осадок отделяют. Затем его обрабатывают 2 н. водным раствором едкого натра, промывают водой. Выход соединения **3b** 37%, по т. пл. и спектральным данным оно идентично описанному в работе [4].

Б. К 2 ммоль соединения **1a** прибавляют при перемешивании 2.5 мл брома, реакцию массу кипятят 4 ч, затем выливают на смесь колотого льда и метабисульфита натрия. На следующий день осадок отделяют, промывают водой.

2-(Адамантан-1-ил)-3-нитрозоимидазо[1,2-*a*]пиридин (**4a**) [1], 2-(адамантан-1-ил)-3-нитрозо-7-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин (**4b**), 2-(адамантан-1-ил)-3-нитрозо-8-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин (**4c**), 2-(адамантан-1-ил)-3-нитрозо-6-хлоримидазо[1,2-*a*]пиридин (**4d**), 2-(адамантан-1-ил)-3-нитрозо-6-бромимидазо[1,2-*a*]пиридин (**4e**), 2-(адамантан-1-ил)-3-нитрозо-6-трифторметил-8-хлоримидазо[1,2-*a*]пиридин (**4f**) (табл. 1). К раствору 1 ммоль соответствующего соединения **1** в ледяной уксусной кислоте прибавляют при перемешивании, поддерживая температуру реакционной массы 0–5 °С, раствор 1.2 ммоль нитрита натрия в 1 мл воды. Перемешивание продолжают еще 1 ч, а затем выливают реакционную массу в 20 мл воды. На следующий день осадок отделяют, промывают водой.

2-(1-Ацетиноадамантан-3-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин (**5a**), 2-(1-ацетиноадамантан-3-ил)-3-бромимидазо[1,2-*a*]пиридин (**5b**) [1]. К смеси 10 мл конц. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и 5 мл олеума, охлажденной до 0–5 °С, прибавляют при перемешивании 2 ммоль соединения **1a** или **3a**, а затем при температуре 10–15 °С 3 мл ацетонитрила. Реакционную массу выдерживают, продолжая перемешивание 9 ч при 45–50 °С, выливают на лед, нейтрализуют бикарбонатом натрия, осадок отделяют. Для соединения **5a** выход 40%, т. пл. 105–107 °С (из водного диоксана). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H ((CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>), δ, м. д. (*J*, Гц): 1.67 (2H, с, H-β); 1.75 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 1.85 (4H, с, H-α); 1.96 (4H, с, H-δ); 2.02 (2H, с, H-ε); 2.18 (2H, ш. с, H-γ); 6.75 (1H, т, <sup>3</sup>*J* = 7.0, H-6); 7.15 (1H, д. д, <sup>3</sup>*J* = 7.0, <sup>3</sup>*J* = 7.5, H-7); 7.55 (1H, с, H-3); 7.78 (1H, с, NH); 8.40 (1H, с, <sup>3</sup>*J* = 7.0, H-5). Найдено, %: N 13.38. C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O. Вычислено, %: N 13.58.

Для соединения **5b** выход 65%, т. пл. 159–160 °С (из смеси диоксан–спирт–вода). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д. (*J*, Гц): 1.70 (2H, с, H-β); 1.88 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 2.07–2.25 (10H, м, H-α,γ,δ); 2.38 (2H, с, H-ε); 5.31 (1H, с, NH); 6.85 (1H, т, <sup>3</sup>*J* = 7.0, H-6); 7.17 (1H, д, <sup>3</sup>*J* = 7.0, H-7); 7.56 (1H, д, <sup>3</sup>*J* = 7.0, H-8). Найдено, %: N 10.69. C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>BrN<sub>3</sub>O. Вычислено, %: N 10.82.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Р. И. Юрченко, Н. Н. Сваровская, А. Д. Пономаренко, А. А. Толмачев, *ХГС*, 852 (2001).
2. Н. В. Макарова, М. Н. Земцова, И. К. Моисеев, *ХГС*, 1580 (1993).
3. Н. О. Салдабол, Л. Л. Зелигман, С. А. Гиллер, Ю. Ю. Попелис, А. Э. Абеле, Л. Н. Алексеева, *ХГС*, 691 (1972).
4. Р. И. Юрченко, А. Д. Пономаренко, Н. С. Славина, А. А. Толмачев, *ХГС*, 1791 (2004).
5. Р. И. Юрченко, О. М. Войцеховская, А. М. Пинчук, *ЖОХ*, 558 (1982).
6. Р. И. Юрченко, Л. П. Пересыпкина, В. В. Мирошниченко, А. Г. Юрченко, *ЖОХ*, 1534 (1993).

Национальный технический  
университет Украины,  
Киевский политехнический институт,  
Киев 03056  
e-mail: ag@xf.ntu-kpi.kiev.ua

Поступило в редакцию 27.05.2003