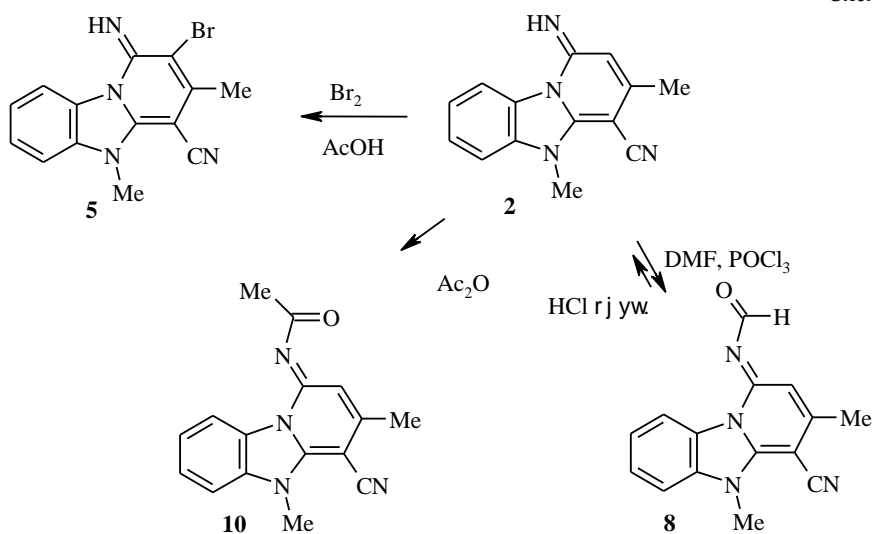
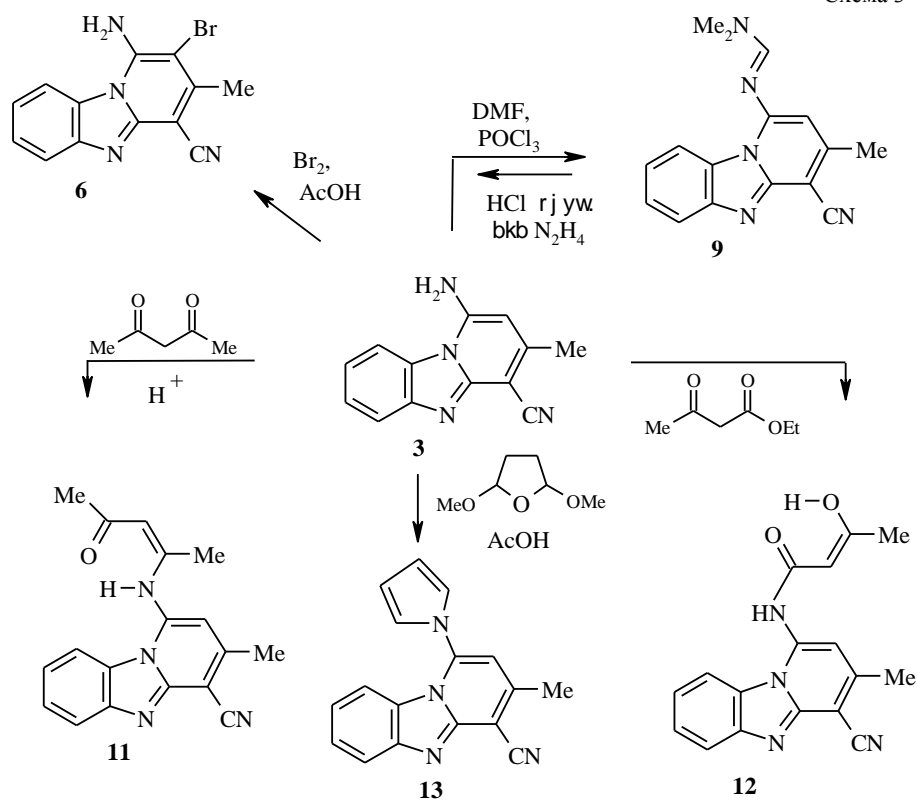


Схема 2



Формилированием по Вильсмайеру 5-метилпроизводного **1b** нами получен альдегид **7b**, в спектре ЯМР ^1H которого отсутствует синглет протона 2-Н, а альдегидный протон поглощает при 10.29 м. д. В ИК спектре соединения **7b** проявляется полоса валентных колебаний альдегидной группы в области $1675\text{--}1650\text{ см}^{-1}$. Смещение полосы поглощения обусловлено сопряжением альдегидной группы с π -донорным имидазольным фрагментом.

Схема 3



В отличие от оксосоединений **1a,b** соединения **2** и **3** формилируются по имино- и амногруппам с образованием N-формилпроизводного **8** и амидина **9** соответственно (схемы 2 и 3).

Оба соединения гидролизуются теплой концентрированной соляной кислотой до исходных. Кроме того, амидин **9** переходит в исходный амин **3** под воздействием гидразина в ацетонитриле. В спектре ЯМР ^1H (DMCO-d_6) соединения **8** наблюдаются однопротонные синглеты при 7.10 и 9.26 м. д. Первый принадлежит протону 2-Н, другой – протону формильной группы.

В ИК спектре этого соединения отсутствует полоса поглощения связи N–H ($\sim 3300\text{ см}^{-1}$), а карбонильная группа поглощает при 1655 см^{-1} . В спектре ЯМР ^1H (DMCO-d_6) амидина **9** наблюдается шестипротонный синглет при 3.31 м. д., который принадлежит протонам диметиламиногруппы. Использование в качестве растворителя $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$ приводит к дейтерированию соединения **9** и закреплению конфигурации амидинового фрагмента с неэквивалентными метильными группами, которые наблюдаются в виде двух трехпротонных синглетов при 3.61 и 3.54 м. д. В том же спектре два однопротонных синглета при 6.64 и 8.60 м. д. принадлежат 2-Н и формамидиновому протонам.

Мы установили, что нуклеофильные реагенты, такие, как гидразин и бензиламин, не реагируют с карбонильной и иминной группами соединений **1** и **2** соответственно. Это объясняется понижением кратности связей в этих группах вследствие π -донорного влияния имидазольного кольца. По той же причине имин не гидролизуеться ни в кислой, ни в щелочной средах до оксосоединения **1b**, однако реагирует с уксусным ангидридом с образованием N-ацетилпроизводного **10** – гомолога N-формилпроизводного **8** (схема 2). В спектре ЯМР ^1H (DMCO-d_6) соединения **10** сигнал протона 2-Н сдвинут на 0.27 м. д. в слабое поле (7.37 м. д.) по сравнению с положением этого синглета в спектре N-формилпроизводного **8**. Это объясняется увеличением в соединении **10** (вследствие большего стерического объема метильной группы) статистического веса конформации, в которой карбонильная группа находится вблизи протона 2-Н.

Основность аминогруппы в соединении **3** и ее реакционная способность сильно понижены сопряжением с гетероциклической системой, поэтому производные по ней образуются в жестких условиях. Кипячением амина **3** в ацетилацетоне в присутствии каталитических количеств *n*-толуолсульфокислоты получено соединение **11** (схема 3). Его спектр ЯМР ^1H , записанный в DMCO-d_6 , соответствует енаминкетонной форме: NH-протон поглощает при 12.96 м. д., однопротонный синглет при 5.68 м. д. принадлежит протону при двойной связи алифатического остатка.

Длительным нагреванием амина **3** в ацетоуксусном эфире получено соединение **12**. Спектр ЯМР ^1H (DMCO-d_6) этого производного соответствует енольной форме: сигнал амидного протона проявляется при 12.66 м. д., протон при двойной связи алифатического остатка – при 6.57 м. д. В результате длительного кипячения соединения **3** в уксусной кислоте с 2,5-диметокситетрагидрофураном получен пиррол **13** (схема 3), в спектре ЯМР ^1H (DMCO-d_6) которого видны характерные двухпротонные

Физические свойства полученных соединений

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %		Т. пл., °С* (растворитель)	Выход, %
		N	Br		
4a	C ₁₃ H ₈ BrN ₃ O	13.91	26.45	>300 (BuOH)	87
		14.26	26.21		
4b	C ₁₄ H ₁₀ BrN ₃ O	13.52	25.52	261–262 (диоксан)	70
		13.29	25.28		
5	C ₁₄ H ₁₁ BrN ₄	17.62	25.42	230–231 (BuOH)	52
		17.78	25.36		
6	C ₁₃ H ₉ BrN ₄	18.23	26.52	261–262 (ДМФА/H ₂ O)	37
		18.60	26.54		
7b	C ₁₅ H ₁₁ N ₃ O ₂	15.84		276–277 (BuOH)	84
		16.10			
8	C ₁₅ H ₁₂ N ₄ O	21.50		268–269 (BuOH)	97
		21.20			
9	C ₁₆ H ₁₅ N ₅	25.45		>300 (ДМФА/H ₂ O)	87
		25.25			
10	C ₁₆ H ₁₄ N ₄ O	20.13		263–264 (BuOH)	87
		20.73			
11	C ₁₈ H ₁₆ N ₄ O	18.59		194–195 (BuOH)	49
		18.41			
12	C ₁₇ H ₁₄ N ₄ O ₂	18.29		285–286 (BuOH)	36
		17.91			
13	C ₁₇ H ₁₂ N ₄	20.57		>300 (BuOH)	55
		20.69			

* Соединения **4b**, **5**, **6**, **7b**, **8**, **10** и **12** плавятся с разложением.

мультиплеты (6.54 и 7.26 м. д.), принадлежащие пиррольным протонам. Соединение **13** имеет непланарное строение, что видно из его спектра ЯМР ¹H по экранированию находящегося над плоскостью пиррольного кольца протона 9-Н (6.11 м. д.) и одновременно дезэкранированию протона 2-Н (7.26 м. д.).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Контроль за ходом реакции и чистотой синтезированных соединений осуществляли с помощью ТСХ на пластинках Silufol UV-254. ИК спектры записаны на приборе Pye Unikam SP-300 в таблетках KBr. Спектры ЯМР ¹H записаны в ДМСO-d₆ и CF₃CO₂D на приборе Bruker WP-100 (100 МГц), внутренний стандарт ТМС.

Общая методика бромирования соединений 1–3. К суспензии (раствору) 0.4 г (1.7–1.8 ммоль) соединений **1–3** в 10–20 мл уксусной кислоты приливают при перемешивании 0.1 мл (1.9 ммоль) брома. Перемешивание продолжают 20 мин. Осадки 2-бромпроизводных **4–6** отфильтровывают, промывают уксусной кислотой, водой.

3,5-Диметил-1-оксо-2-формил-1,5-дигидробензо[4,5]имидазо[1,2-а]пиридин-4-карбонитрил (7b). К суспензии 0.4 г (1.69 ммоль) соединения **1b** в 8.5 мл ДМФА приливают 0.62 мл (6.65 ммоль) POCl₃. Реакционную смесь нагревают 6 ч при 70 °С, охлаждают, добавляют 100 мл воды. Осадок отфильтровывают, промывают водой и перекристаллизовывают.

Спектральные характеристики соединений 4–6, 7b–13

Соединение	ИК спектр, ν , cm^{-1}	Спектр ЯМР ^1H (ДМСO-d ₆), δ , м. д., КССВ (J), Гц
4a	2195 (CN) 1652 (CO)	8.53 (1H, д, $J = 7.5$, 9-H); 7.56–7.38 (3H, с, 6-,7-,8-H); 2.52 (3H, с, 3-CH ₃)
4b	2200 (CN) 1667 (CO)	8.63 (1H, д, д, $J = 7.5$, 1.5, 9-H); 7.74 (1H, д, д, $J = 7.5$, 2.0, 6-H); 7.61 (1H, м, 8-H); 7.44 (1H, м, 7-H); 4.09 (3H, с, 5-CH ₃); 2.56 (3H, с, 3-CH ₃)
5	3300 (NH) 2175 (CN)	8.90 (1H, д, $J = 7.5$, 9-H); 7.59 (1H, м, 6-H); 7.54 (1H, с, NH); 7.48 (1H, м, 8-H); 7.31 (3H, м, 7-H); 3.97 (3H, с, 5-CH ₃); 2.37 (3H, с, 3-CH ₃)
6	3445, 3275 (NH ₂) 2200 (CN) 1630 (C=N)	8.49 (1H, д, $J = 8.0$, 9-H); 7.81 (1H, д, $J = 7.5$, 6-H); 7.81 (2H, с, NH ₂); 7.56 (1H, м, 8-H); 7.34 (1H, м, 7-H); 2.63 (3H, с, 3-CH ₃)
7b	2190 (CN) 1675 (CO) 1655 (CO)	10.29 (1H, с, CHO); 8.66 (1H, д, д, $J = 7.5$, 1.0, 9-H); 7.90 (1H, д, д, $J = 8.0$, 1.5, 6-H); 7.68 (1H, м, 8-H); 7.53 (1H, м, 7-H); 4.17 (3H, с, 5-CH ₃); 2.73 (3H, с, 3-CH ₃)
8	2190 (CN) 1655 (CO)	9.26 (1H, с, CHO); 9.12 (1H, д, $J = 8.0$, 9-H); 7.84 (1H, м, 6-H); 7.66 (1H, м, 8-H); 7.46 (1H, м, 7-H); 7.10 (1H, с, 2-H); 4.15 (3H, с, 5-CH ₃); 2.55 (3H, с, 3-CH ₃)
9	2195 (CN) 1622 (C=N)	8.76 (1H, д, $J = 8.0$, 9-H); 8.60 (1H, с, CH амидин.); 7.75 (1H, д, $J = 7.5$, 6-H); 7.53 (1H, м, 8-H); 7.32 (1H, м, 7-H); 6.64 (1H, с, 2-H); 3.31 (6H, с, N(CH ₃) ₂); 2.5 (3H, с, 3-CH ₃) [8.99 (1H, д, $J = 8.0$, 9-H); 8.58 (1H, с, CH амидин.); 7.9–7.6 (3H, м, 6-,7-,8-H); 7.02 (1H, с, 2-H); 3.61 (3H, с, NCH ₃); 3.54 (3H, с, NCH ₃); 2.84 (3H, с, 3-CH ₃)]*
10	2180 (CN)	9.15 (1H, д, $J = 8.0$, 9-H); 7.81 (1H, д, $J = 8.0$, 6-H); 7.65 (1H, м, 8-H); 7.45 (1H, м, 7-H); 7.37 (1H, с, 2-H); 4.15 (3H, с, 5-CH ₃); 2.46 (3H, с, 3-CH ₃); 2.23 (3H, с, CH ₃ CO)
11	2210 (CN)	12.96 (1H, с, NH); 8.07 (1H, д, $J = 8.0$, 9-H); 7.88 (1H, д, $J = 8.0$, 6-H); 7.57 (1H, м, 8-H); 7.34 (1H, м, 7-H); 6.94 (1H, с, 2-H); 5.68 (1H, с, CH алифат.) 2.61 (3H, с, 3-CH ₃); 2.19 (3H, с, CH ₃ алифат. остатка); 2.14 (3H, с, CH ₃ алифат. остатка)
12	2200 (CN) 1680 (CO)	12.66 (1H, с, NH); 8.50 (1H, д, $J = 8.0$, 9-H); 7.90 (1H, д, $J = 7.5$, 6-H); 7.59 (1H, м, 8-H); 7.36 (1H, м, 7-H); 7.30 (1H, с, 2-H); 6.57 (1H, с, CH алифат.) 2.66 (3H, с, 3-CH ₃); 2.38 (3H, с, CH ₃ алифат. остатка)
13	2225 (CN) 1632 (C=N)	7.89 (1H, д, $J = 7.5$, 6-H); 7.51 (1H, м, 8-H); 7.26 (3H, м, 2-CH+ α -CH пиррола); 7.19 (1H, м, 7-H); 6.54 (2H, м, β -CH пиррола); 6.11 (1H, д, $J = 8.5$, 9-H); 2.69 (3H, с, 3-CH ₃)

* В CF₃CO₂D.

N¹-(3,5-Диметил-4-циано-1,5-дигидробензо[4,5]имидазо[1,2-*a*]пирдин-1-илиден)-формамид (8). К охлажденной суспензии 1.7 г (7.2 ммоль) имида **2** в 25 мл ДМФА постепенно добавляют 2.7 мл (28.8 ммоль) POCl₃. Реакционную смесь нагревают 1.5 ч при 60–65 °С, охлаждают и добавляют 50 мл воды. Реакцию среды доводят до нейтральной добавлением соды. Осадок отфильтровывают, промывают водой и перекристаллизовывают.

N¹-(3,5-Метил-4-цианобензо[4,5]имидазо[1,2-а]пиридин-1-ил)-N,N-диметилимино-формамид (9). К охлажденной суспензии 2 г (9 ммоль) амина **3** в 40 мл ДМФА приливают 2.52 мл (27 ммоль) POCl₃. Реакционную смесь нагревают 3 ч при 70 °С, охлаждают, добавляют 50 мл воды. Реакцию среды доводят до нейтральной добавлением соды. Осадок отфильтровывают, промывают водой, спиртом и перекристаллизовывают.

N¹-(3,5-Диметил-4-циано-1,5-дигидробензо[4,5]имидазо[1,2-а]пиридин-1-илиден)-ацетамид (10). Раствор 0.4 г (1.7 ммоль) имина **2** в 9 мл уксусного ангидрида выдерживают 1 ч при 70–80 °С. Кристаллический осадок соединения **10** отфильтровывают. Фильтрат упаривают в вакууме и остаток перекристаллизовывают.

3-Метил-1-[(1-метил-3-оксо-1-бутенил)амино]бензо[4,5]имидазо[1,2-а]пиридин-4-карбонитрил (11). Суспензию 0.5 г (2.25 ммоль) амина **3** кипятят 10 ч в 35 мл ацетилацетона с каталитическим количеством *n*-толуолсульфокислоты. Образовавшийся раствор упаривают в вакууме. Остаток обрабатывают водой, осадок отфильтровывают, промывают водой и перекристаллизовывают.

N¹-(3-Метил-4-циано[4,5]имидазо[1,2-а]пиридин-1-ил)-3-гидрокси-2-бутенамид (12). Суспензию 0.3 г (1.35 ммоль) амина **3** в 5 мл ацетоуксусного эфира нагревают 12 ч при 180–185 °С. Смесь охлаждают, добавляют 15 мл бутанола и кипятят около 0.5 ч. Кристаллический осадок отфильтровывают, промывают спиртом и перекристаллизовывают.

3-Метил-1-(1Н-1-пирролил)бензо[4,5]имидазо[1,2-а]пиридин-4-карбонитрил (13). К кипящему раствору 0.3 г (1.35 ммоль) амина **3** в 20 мл уксусной кислоты приливают 0.2 мл (1.54 ммоль) 2,5-диметокситетрагидрофурана. Реакционную смесь кипятят 16 ч. Растворитель упаривают в вакууме. Остаток обрабатывают водой. Осадок отфильтровывают, промывают водой и перекристаллизовывают.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. A. M. Badewey El-Sayed, M. Gohar Yousry, *Farmaco*, **47**, 489 (1992)
2. D. W. Rangnekar, D. D. Rajadhyaksha, *Indian J. Technol.*, **28**, 75 (1990).
3. Ю. М. Воловенко, В. В. Иванов, *XTC*, 1280 (1997).
4. R. W. Sabnis, D. W. Rangnekar, *J. Heterocycl. Chem.*, **27**, 417 (1990).
5. D. W. Rangnekar, D. D. Rajadhyaksha, *Dyes and Pigm.*, **7**, 365 (1986).
6. M. Rida Samia, S. G. Soliman Farid, A. M. Badewey El-Sayed, T. Kappe, *J. Heterocycl. Chem.*, **25**, 1725 (1988).

Киевский национальный университет
им.Тараса Шевченко, Киев 252017, Украина
e-mail: pinchuk@hetfos.kiev.ua

Поступило в редакцию 18.03.99
После доработки 07.09.2000