

Е. Сулоева, М. Юре, Э. Гудринице, С. Беляков^а,
М. Петрова, И. Калните

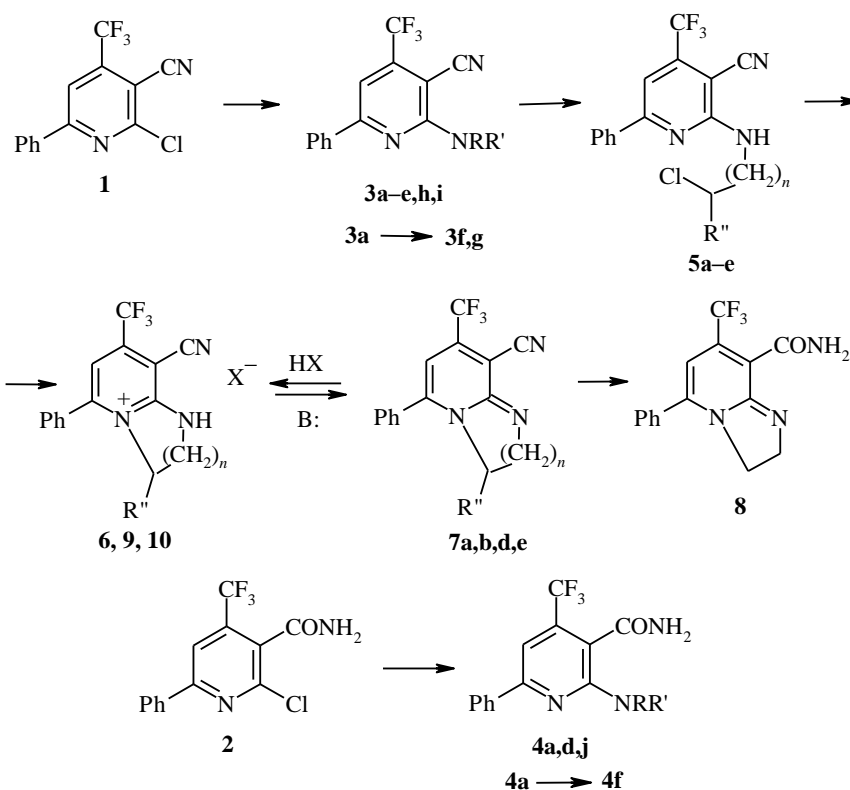
СИНТЕЗ 2,3-ДИГИДРО-7-ТРИФТОРМЕТИЛ-5- ФЕНИЛИМИДАЗО[1,2-*a*]ПИРИДИНОВ

Синтезирован ряд 2-алкиламино-4-трифторметил-6-фенилпиридинов. Взаимодействием 2-(гидроксиалкиламино)-4-трифторметил-6-фенил-3-цианопиридинов с тионилхлоридом получены соответствующие 2-(хлоралкиламино)пиридины, 2,3-дигидро-7-трифторметил-5-фенил-8-цианоимидазо[1,2-*a*]пиридины и 2,3,4-тригидро-8-трифторметил-6-фенил-9-цианопиридо[1,2-*a*]пиримидины. Методом РСА изучена структура 2,3-дигидро-7-трифторметил-5-фенил-8-цианоимидазо[1,2-*a*]пиридина.

Ключевые слова: 2,3-дигидроимидазо[1,2-*a*]пиридины, 2,3,4-тригидропиридо[1,2-*a*]пиримидины, рентгеноструктурный анализ.

Проведенные нами исследования [1, 2] в ряду 2- и 3-аминопроизводных 4-трифторметил-6-фенилпиридина показали, что эти соединения обладают противовирусной активностью. Продолжая работу, на основе 4-трифторметил-6-фенил-2-хлор-3-цианопиридина (**1**) и 3-аминокарбонил-4-трифторметил-6-фенил-2-хлорпиридина (**2**) мы синтезировали ранее не известные 2-алкиламинопиридины (в том числе ряд β- и γ-гидроксиалкиламинопроизводных) **3b–e, h, i** и **4d, j** (табл. 1, 2) по методам [1, 3, 4]. С целью модификации гидроксильного заместителя в обладающем противовирусной активностью 2-(2-гидроксиэтиламино)пиридине **4a** [1] и его аналоге **3a** [3] ацилированием ацетилхлоридом и безоилхлоридом мы получили соединения **3f, g** и **4f**.

Реализовать замену гидроксильной группы на хлор в пиридине **3a** при обработке тионилхлоридом оказалось сложнее. При кипячении пиридина **3a** с 46 экв. тионилхлорида 2-(2-хлорэтиламино)пиридин **5a** выделить нам не удалось, но при этом был получен хлорид 2,3-дигидро-7-трифторметил-5-фенил-8-цианоимидазо[1,2-*a*]пиридиния (**6**), который при подщелачивании водным раствором аммиака дает имидазопиридин **7a**. Если упомянутую реакцию проводить с втрое меньшим количеством тионилхлорида, можно выделить как бициклическое соединение **7a**, так и хлорпроизводное **5a**, однако выход последнего не превышает ~20%. Внутримолекулярная циклизация протекает даже при охлаждении реагентов (пиридин **3a** – тионилхлорид, 1 : 1 или 1 : 2) до –5 °С, при этом образуются смеси из пиридинов **3a**, **5a** и хлорида имидазопиридиния **6**. С еще более низкими выходами хлорпроизводные **5** получены при нагревании пиридинов **3a, b, d, e** в POCl₃. Основными продуктами реакции в этом случае являются бициклические соединения **7**.



3, 4 a R = CH₂CH₂OH, R' = H; **b** R = CH₂CHMeOH, R' = H; **c** R = CH₂CH(Ph)OH, R' = H; **d** R = CH₂CH₂CH₂OH, R' = H; **e** R = CH₂CH₂CHMeOH, R' = H; **f** R = CH₂CH₂OCOMe, R' = H; **g** R = CH₂CH₂OCOPh, R' = H; **h** R = Me, R' = H; **i** R = CH₂CH=CH₂, R' = H; **j** R = Et, R' = Et; **5, 7 a** n = 1, R'' = H; **b** n = 1, R'' = CH₃; **c** n = 1, R'' = Ph; **d** n = 2, R'' = H; **e** n = 2, R'' = Me; **6** n = 1, R'' = H, X = Cl; **9** n = 1, R'' = H, X = NO₂; **10** n = 1, R'' = H, X = ClO₄

Внутримолекулярное алкилирование с образованием бициклической системы протекает при нагревании (1 ч) соединения **3a** в конц. H₂SO₄, что приводит к трудноразделимой смеси веществ, в которой главными компонентами являются соединения **4a** и 2,3-дигидроимидазо[1,2-*a*]пиридин **8** (встречный синтез амида **8** мы осуществили нагреванием имидазопиридина **7a** с конц. H₂SO₄). Подобная циклизация происходит и при нагревании пиридина **3a** в уксусной кислоте в присутствии конц. H₂SO₄, в этом случае кроме ацилированного пиридина **3f** с выходом 21% был выделен имидазопиридин **7a**. Реакция циклизации N-(2-пиридил)аминоэтанолов в имидазо[1,2-*a*]пиридиновую систему под действием конц. H₂SO₄ или уксусной кислоты до сих пор в литературе не описана, хотя с соляной и полифосфорной кислотами она осуществлена [5, 6].

Результаты поиска сведений о 2,3-дигидроимидазо[1,2-*a*]пиридинах [7, 8], показавшие недостаточную изученность этих гетероциклических соединений, побудили нас провести реакции тионилхлорида с другими 2-(гидроксиалкиламино)пиридинами **3b-e**. Нам удалось получить как 2-(хлоралкиламино)пиридины **5b-e**, так и конденсированные бициклические гетероциклы (табл. 3, 4) – имидазопиридин **7b** и пиридо[1,2-*a*]пиримидины **7d,e** (в случае 2-(γ-гидроксиалкиламино)пиридинов **3d,e**).

Однако при наличии фенильного заместителя при углероде, связанном с гидроксильной группой в соединении **3c**, внутримолекулярная циклизация не наблюдалась.

Образующиеся в реакциях с тионилхлоридом соли имидазопиридинов и пиридопиримидинов без выделения были превращены в свободные основания. Исключением является хлорид имидазопиридиния **6**, который, как и нитрат **9** и перхлорат **10**, был получен обработкой имидазопиридина **7a** соответствующими кислотами. Синтезированные бициклические соединения ярко окрашены. Температура плавления ярко-желтых солей **6**, **9**, **10** от 172 °С у нитрата до 283 °С у перхлората. Темно-красные имидазопиридины **7** ($n = 1$) плавятся при 110–143 °С. Температура плавления оранжевых пиридопиримидинов **7** ($n = 2$) несколько выше (136–198 °С).

Т а б л и ц а 1

Характеристики 4-трифторметил-6-фенилпиридинов **3a–i**, **4a,d,f,j**

Со- еди- не- ние	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °С	Продол- житель- ность реакции, ч (метод)	Выход, % (метод)
		С	Н	N			
3a	C ₁₅ H ₁₂ F ₃ N ₃ O				134–136 (134–136 [3])		78
3b	C ₁₆ H ₁₄ F ₃ N ₃ O	<u>59.62</u> 59.81	<u>4.40</u> 4.39	<u>12.96</u> 13.08	124–125	2	89
3c	C ₂₁ H ₁₆ F ₃ N ₃ O	<u>65.46</u> 65.79	<u>4.12</u> 4.21	<u>10.67</u> 10.96	125–127	4	81
3d	C ₁₆ H ₁₄ F ₃ N ₃ O	<u>59.76</u> 59.81	<u>4.15</u> 4.39	<u>13.01</u> 13.08	134–135	5	87
3e	C ₁₇ H ₁₆ F ₃ N ₃ O	<u>60.97</u> 60.89	<u>4.83</u> 4.81	<u>12.59</u> 12.53	146–147	2	85
3f	C ₁₇ H ₁₄ F ₃ N ₃ O ₂	<u>58.15</u> 58.45	<u>3.98</u> 4.04	<u>11.91</u> 12.03	167–170	2 (А), 4 (Б)	54 (А), 82 (Б)
3g	C ₂₂ H ₁₆ F ₃ N ₃ O ₂	<u>63.94</u> 64.23	<u>3.86</u> 3.92	<u>10.17</u> 10.21	181–184	8	53
3h	C ₁₄ H ₁₀ F ₃ N ₃	<u>60.57</u> 60.65	<u>3.63</u> 3.64	<u>15.10</u> 15.16	220–221	2	79
3i	C ₁₆ H ₁₂ F ₃ N ₃	<u>63.27</u> 63.36	<u>3.97</u> 3.99	<u>13.81</u> 13.86	118–119	1	77
4a	C ₁₅ H ₁₄ F ₃ N ₃ O ₂				203–204 (201 [1])	2	80
4d	C ₁₆ H ₁₆ F ₃ N ₃ O ₂	<u>56.50</u> 56.63	<u>4.78</u> 4.75	<u>12.29</u> 12.38	152–153	6	66
4f	C ₁₇ H ₁₆ F ₃ N ₃ O ₃	<u>55.68</u> 55.59	<u>4.37</u> 4.39	<u>11.43</u> 11.44	215–218	1	84
4j	C ₁₇ H ₁₈ F ₃ N ₃ O	<u>60.52</u> 60.53	<u>5.45</u> 5.38	<u>12.42</u> 12.46	158–159	3	88

Спектральные характеристики 4-трифторметил-6-фенилпиридинов 3b–i, 4d,f,j

Соединение	ИК спектр, ν , см^{-1}	Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д., J (Гц)
3b	3414, 2978, 2926, 2218, 1594, 1522	1.27 (3H, д, $J = 5$, CH_3); 2.58 (1H, уш. с, OH); 3.34–4.07 (3H, м, $\text{CH}_2\text{—CH}$); 6.00 (1H, т, $J = 5$, NH); 7.29 (1H, с, $=\text{CH-}$); 7.49 (3H, м, Ph); 7.98 (2H, м, Ph)
3c	3362, 2930, 2222, 1592, 1578, 1540	2.88 (1H, уш. с, OH); 3.71 (1H, д. д. д, $J = 5$, $J = 8$, $J = 14$, CH); 4.11 (1H, д. д. д, $J = 3.5$, $J = 6.5$, $J = 14$, CH); 5.04 (1H, д. д, $J = 3.5$, $J = 8$, CH); 6.00 (1H, т, $J = 5$, NH); 7.24–7.53 (9H, м, Ph + $=\text{CH-}$); 7.98 (2H, м, Ph)
3d	3376, 3072, 2904, 2216, 1644, 1588, 1576, 1544, 1536	1.76–2.02 (2H, м, CH_2); 2.28 (1H, т, $J = 5$, OH); 3.67–3.89 (4H, м, 2CH_2); 6.00 (1H, т, $J = 5$, NH); 7.22 (1H, с, $=\text{CH-}$); 7.42 (3H, м, Ph); 7.93 (2H, м, Ph)
3e	3358, 2970, 2934, 2886, 2226, 1594, 1574, 1546	1.27 (3H, д, $J = 7$, CH_3); 1.80 (2H, м, CH_2); 2.42 (1H, уш. с, OH); 3.44–4.29 (3H, м, $\text{CH}_2\text{—CH}$); 6.20 (1H, т, $J = 5$, NH); 7.26 (1H, с, $=\text{CH-}$); 7.49 (3H, м, Ph); 8.02 (2H, м, Ph)
3f	3389, 2341, 2221, 1731, 1693, 1593, 1579, 1537	2.07 (3H, с, CH_3); 3.98 (2H, кв, $J = 6$, CH_2); 4.36 (2H, т, $J = 6$, CH_2); 5.91 (1H, т, $J = 6$, NH); 7.38 (1H, с, $=\text{CH-}$); 7.53 (3H, м, Ph); 8.07 (2H, м, Ph)
3g	3381, 2365–2329, 2221, 1715, 1593, 1577, 1533	4.07 (2H, кв, $J = 6$, CH_2); 4.60 (2H, т, $J = 6$, CH_2); 5.93 (1H, т, $J = 5$, NH); 7.24–7.64 (7H, м, Ph + $=\text{CH-}$); 8.00 (4H, м, Ph)
3h	3372, 2944, 2900, 2216, 1605, 1589, 1578	3.13 (3H, д, $J = 5$, CH_3); 6.00 (1H, уш. с, NH); 7.31 (1H, с, $=\text{CH-}$); 7.53 (3H, м, Ph); 8.00 (2H, м, Ph)
3i	3209, 3101, 2972, 2216, 1644, 1588, 1576, 1544, 1536	4.29 (2H, м, CH_2); 5.04–5.48 (2H, м, $=\text{CH}_2$); 5.63 (1H, т, $J = 5$, NH); 5.78–6.27 (1H, м, $=\text{CH-}$); 7.31 (1H, с, $=\text{CH-}$); 7.49 (3H, м, Ph); 8.03 (2H, м, Ph)
4d	3388, 3180, 2956, 2932, 2872, 1638, 1620, 1582, 1516	1.73 (2H, т, $J = 6$, CH_2); 3.49 (4H, м, 2CH_2); 4.46 (1H, т, $J = 6$, OH); 6.24 (1H, т, $J = 6$, NH); 7.21 (1H, с, $=\text{CH-}$); 7.43 (3H, м, Ph); 7.69 (1H, уш. с, NH); 8.02 (3H, м, Ph+NH)*
4f	3469, 3333, 3101, 2985, 2969, 1673, 1597, 1583	2.00 (3H, с, CH_3); 3.38 (2H, кв, $J = 6$, CH_2); 4.22 (2H, т, $J = 6$, CH_2); 6.50 (1H, т, $J = 6$, NH); 7.38 (1H, с, $=\text{CH-}$); 7.50 (3H, м, Ph); 7.80 (1H, уш. с, NH); 8.10 (3H, м, Ph+NH)*
4j	3368, 3172, 2964, 2932, 2880	1.16 (6H, т, $J = 7$, 2CH_3); 3.53 (4H, кв, $J = 7$, 2CH_2); 5.89 (1H, уш. с, NH); 6.22 (1H, уш. с, NH); 7.40 (4H, м, Ph + $=\text{CH-}$); 8.00 (2H, м, Ph)

* Спектр ЯМР ^1H снят в ДМСО.

Бициклические соединения **7** хорошо растворимы в органических растворителях и частично растворяются в воде, поэтому их зачастую трудно выделить из растворов.

Для ИК спектров имидазопиридинов **7** характерна полоса поглощения связи $\text{C}=\text{N}$ в области 1640–1644 и валентных колебаний $\text{C}\equiv\text{N}$ в области 2210–2226 см^{-1} . Особенностью резонансного поглощения протонов фрагмента $\text{N—CH}_2\text{—CH}_2\text{—N}$ в спектрах ЯМР ^1H (табл. 4) имидазопиридинов **7** является то, что при смене растворителя в последовательности диоксан– CDCl_3 –ДМСО– C_6D_6 происходит постепенная трансформация спиновой системы AA'BB'.

Характеристика соединений **5a–e**, **6**, **7a,b,d,e**, **8–10**

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °С	Выход, % (метод)
		С	Н	N		
5a	C ₁₅ H ₁₁ ClF ₃ N ₃	<u>54.69</u>	<u>3.33</u>	<u>12.63</u>	170–173 (разл.)	20 (А)
		55.31	3.40	12.90		
5b	C ₁₆ H ₁₃ ClF ₃ N ₃	<u>55.68</u>	<u>3.72</u>	<u>11.87</u>	127–130 (разл.)	60 (А)*, 10 (Б)
		56.56	3.86	12.37		
5c	C ₂₁ H ₁₅ ClF ₃ N ₃	<u>61.87</u>	<u>3.68</u>	<u>9.87</u>	182–185 (разл.)	57 (А)
		62.77	3.76	10.46		
5d	C ₁₆ H ₁₃ ClF ₃ N ₃	<u>56.27</u>	<u>3.92</u>	<u>12.32</u>	129–131 (разл.)	52 (А)*, 12 (Б)
		56.56	3.86	12.37		
5e	C ₁₇ H ₁₅ ClF ₃ N ₃	<u>57.41</u>	<u>4.20</u>	<u>11.72</u>	142–143 (разл.)	53 (А)*, 8 (Б)
		57.72	4.27	11.88		
6	C ₁₅ H ₁₁ ClF ₃ N ₃	<u>54.99</u>	<u>3.36</u>	<u>12.01</u>	231–232 (разл.)	62 (А)*, 76 (Б)
		55.31	3.40	12.90		
7a	C ₁₅ H ₁₀ F ₃ N ₃	<u>62.15</u>	<u>3.59</u>	<u>14.58</u>	142–143	92 (А), 78 (Б)*, 83 (В)
		62.29	3.48	14.15		
7b	C ₁₆ H ₁₂ F ₃ N ₃	<u>63.37</u>	<u>3.96</u>	<u>13.98</u>	108–110	17 (Б'), 39 (В)*
		63.36	3.99	13.85		
7d	C ₁₆ H ₁₂ F ₃ N ₃	<u>63.13</u>	<u>3.92</u>	<u>13.78</u>	196–198	4 (Б'), 42 (В)*
		63.36	3.99	13.85		
7e	C ₁₇ H ₁₄ F ₃ N ₃	<u>64.13</u>	<u>4.40</u>	<u>13.17</u>	136–138	13 (Б')*, 36 (В)
		64.35	4.45	13.24		
8	C ₁₅ H ₁₂ F ₃ N ₄ O	<u>58.67</u>	<u>3.96</u>	<u>13.77</u>	214–216	62
		58.63	3.94	13.68		
9	C ₁₅ H ₁₁ F ₃ N ₄ O ₃	<u>51.05</u>	<u>3.29</u>	<u>15.72</u>	172–174 (разл.)	70
		51.14	3.15	15.90		
10	C ₁₅ H ₁₁ ClF ₃ N ₃ O ₄	<u>46.07</u>	<u>2.76</u>	<u>10.72</u>	290–292 (разл.)	74
		46.23	2.85	10.78		

* Элементный анализ соответствует образцу, полученному данным методом.

Так, в растворах диоксана и дейтерохлороформа метиленовые протоны фрагмента N—CH₂—CH₂—N практически эквивалентны по химическим сдвигам и наблюдаются в виде узких сигналов при 3.91 и 4.01 м. д. соответственно.

В растворе ДМСО указанные сигналы разнесены на 0.21 м. д. и представляют собой два мультиплета с центрами при 4.03 и 3.82 м. д. При растворении в C₆D₆ все резонансные сигналы спектра ЯМР ¹H испытывают сильнополюсный сдвиг из-за анизотропного влияния растворителя; при этом различие химических сдвигов метиленовых протонов составляет уже 0.74 м. д., а их сигналы, регистрируемые при 2.67 и 3.41 м. д., приобретают форму триплетов, расстояние между компонентами которых соответствует 10.4 Гц. Характер поглощения метиленовых групп у имидазопиридиновых солей **6**, **9**, **10** тот же, что и у соединения **7a** в ДМСО.

Спектральные характеристики соединений 5a–e, 6, 7a,b,d,e, 8–10

Соединение	ИК спектр, ν , см^{-1}	Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д., J (Гц)
5a	3349, 2973, 2225, 1589, 1577, 1533	3.67–3.82 (2H, м, CH_2); 3.89–4.09 (2H, м, CH_2); 5.91 (1H, т, $J = 5$, NH); 7.33 (1H, с, =CH–); 7.51 (3H, м, Ph); 7.98 (2H, м, Ph)
5b	3362, 3090, 2930, 2222, 1590, 1558, 1538	1.60 (3H, д, $J = 6$, CH_3); 3.58–4.47 (3H, м, CH_2 -CH); 6.00 (1H, т, $J = 7$, NH); 7.36 (1H, с, =CH–); 7.52 (3H, м, Ph); 8.03 (2H, м, Ph)
5c	3354, 3070, 2226, 1590, 1578, 1542, 1498	3.87–4.47 (2H, м, CH_2); 5.16–5.31 (1H, м, CH); 5.96 (1H, уш. с, NH); 7.48 (8H, м, Ph); 8.07 (3H, м, Ph)
5d	3359, 2959, 2219, 1593, 1579, 1543	2.16 (2H, кв, $J = 6$, CH_2); 3.58–3.94 (4H, м, $J = 6$, 2CH_2); 5.74 (1H, уш. т, $J = 6$, NH); 7.39 (1H, с, =CH–); 7.52 (3H, м, Ph); 8.07 (2H, м, Ph)
5e	3356, 2984, 2220, 1591, 1577, 1543	1.58 (3H, д, $J = 7$, CH_3); 1.84–2.36 (2H, м, CH_2); 3.56–4.02 (2H, м, CH_2); 3.93–4.29 (1H, м, CH); 5.72 (1H, т, $J = 5$, NH); 7.32 (1H, с, =CH–); 7.94 (3H, м, Ph); 8.07 (2H, м, Ph)
6	3000–2400, 2250, 1640, 1585	4.22 (2H, м, CH_2); 4.91 (2H, м, CH_2); 6.93 (1H, с, =CH–); 7.56–7.67 (5H, м, Ph); 11.07 (1H, уш. с, NH)* ²
7a*	3100–2700, 2210, 1640, 1530, 1460	4.01 (4H, м, 2CH_2); 5.71 (1H, с, =CH–); 7.40 (2H, м, Ph); 7.53 (3H, м, Ph); 3.53 (4H, м, 2CH_2); 5.74 (1H, с, =CH–); 7.50 (5H, м, Ph)* ³ ; 3.76–3.87 (2H, м, CH_2); 3.98–4.09 (2H, м, CH_2); 5.86 (1H, с, =CH–); 7.52–7.64 (5H, м, Ph)* ² ; 2.67 (2H, т, CH_2); 3.41 (2H, т, CH_2); 5.04 (1H, с, =CH–); 6.58–6.62 (2H, м, Ph); 6.91–6.95 (3H, м, Ph)* ⁴
7b	3066, 2930, 2870, 2226, 1644, 1586, 1562, 1538	0.92 (3H, д, $J = 6$, CH_3); 3.63 (1H, д. д, $J = 15$, $J = 4$, CH); 4.16 (1H, д. д, $J = 15$, $J = 10$, CH); 4.65 (1H, м, CH); 5.72 (1H, с, =CH–); 7.52 (5H, м, Ph)
7d*	3066, 2940, 2860, 2232, 1622, 1576, 1542, 1516	1.82 (2H, кв, $J = 6$, CH_2); 3.61 (4H, т, $J = 6$, 2CH_2); 5.68 (1H, с, =CH–); 7.24 (2H, м, Ph); 7.45 (3H, м, Ph)
7e	2974, 2938, 2866, 2234, 1622, 1578, 1546, 1518	1.09 (3H, д, CH_3); 1.53–2.02 (2H, м, CH_2); 3.31–3.82 (2H, м, CH_2); 4.11–4.33 (1H, м, CH); 5.63 (1H, с, =CH–); 7.36 (2H, м, Ph); 7.56 (3H, м, Ph)
8	3331, 3067, 1689, 1645, 1581, 1557	3.96 (4H, м, CH_2); 5.87 (1H, с, =CH–); 5.93 (1H, уш. с, NH); 7.44 (5H, м, Ph); 8.40 (1H, уш. с, NH)
9	3099–2650, 2235, 1657, 1587	3.96 (2H, м, CH_2); 4.64 (2H, м, CH_2); 7.39 (1H, с, =CH–); 7.69 (5H, м, Ph); 10.67 (1H, уш. с, NH)* ²
10	3238, 3098, 2926, 2238, 1654, 1560, 1544	4.18 (2H, м, CH_2); 4.71 (2H, м, CH_2); 6.87 (1H, с, =CH–); 7.58 (5H, м, Ph); 11.10 (1H, уш. с, NH)* ²

* Спектр ЯМР ^1H регистрировался на приборе Varian-Mercury ВВ (200 МГц).

*² Спектр ЯМР ^1H снят в ДМСО- d_6 .

*³ Спектр ЯМР ^1H снят в диоксане- d_8 .

*⁴ Спектр ЯМР ^1H снят в C_6D_6 .

Координаты атомов* в молекулах А и В соединения 7а ($\times 10^4$)

Атом	Молекула А			Молекула В		
	x	y	z	x	y	z
N(1)	1210(11)	4375(2)	4835(8)	-3818(10)	3122(2)	5488(8)
C(2)	1954(13)	4674(2)	5787(10)	-4051(12)	2802(2)	4741(10)
C(3)	1949(14)	4679(2)	7337(11)	-5554(13)	2780(2)	3184(11)
C(4)	1498(14)	4396(2)	7899(12)	-6417(13)	3072(2)	2513(10)
C(5)	858(15)	4096(2)	6928(11)	-6053(13)	3391(2)	3336(10)
C(6)	696(12)	4092(2)	5429(11)	-4760(13)	3409(2)	4845(11)
C(7)	-50(13)	3793(2)	4359(10)	-4389(13)	3728(2)	5747(11)
C(8)	552(14)	3459(2)	4890(11)	-4106(13)	4029(2)	5124(11)
C(9)	-274(17)	3182(2)	3981(15)	-3818(15)	4340(2)	5923(16)
C(10)	-1656(17)	3226(3)	2515(13)	-3834(17)	4346(2)	7394(14)
C(11)	-2317(17)	3548(3)	1944(12)	-4193(17)	4052(3)	7974(13)
C(12)	-1560(15)	3837(2)	2918(12)	-4444(17)	3744(3)	7225(14)
C(13)	1398(14)	4420(2)	3349(10)	-2212(14)	3084(2)	7078(11)
C(14)	2221(16)	4781(2)	3535(12)	-1634(15)	2707(3)	7000(12)
N(2)	2463(12)	4908(2)	5094(9)	-2933(12)	2560(2)	5495(10)
C(15)	2596(14)	4992(2)	8197(12)	-5928(14)	2443(3)	2482(12)
N(3)	2989(16)	5252(3)	8778(13)	-6277(16)	2178(3)	1925(12)
C(16)	1645(20)	4381(3)	9517(12)	-7869(17)	3063(3)	838(13)
F(1)	740(18)	4606(3)	9850(11)	-7321(14)	2988(4)	-111(10)
F(2)	758(15)	4113(2)	9821(10)	-8841(14)	3350(2)	443(9)
F(3)	3207(15)	4375(4)	10549(10)	-9188(13)	2846(3)	684(11)
H(5)	0470	3875	7399	-6822	3610	2771
H(8)	1651	3425	6012	-4123	4025	3957
H(9)	0200	2932	4411	-3564	4572	5453
H(10)	-2251	3005	1843	-3543	4575	8097
H(11)	-3421	3579	0823	-4287	4062	9075
H(12)	-2127	4085	2545	-4705	3519	7775
H(131)	0096	4406	2360	-1163	3259	7255
H(132)	2237	4230	3202	-2613	3113	8033
H(141)	1346	4946	2612	-0299	2705	7044
H(142)	3487	4769	3439	-1626	2562	7950

* Нумерацию атомов см. на рисунке.

Усредненные межатомные расстояния (*d*) в молекуле соединения **7a**

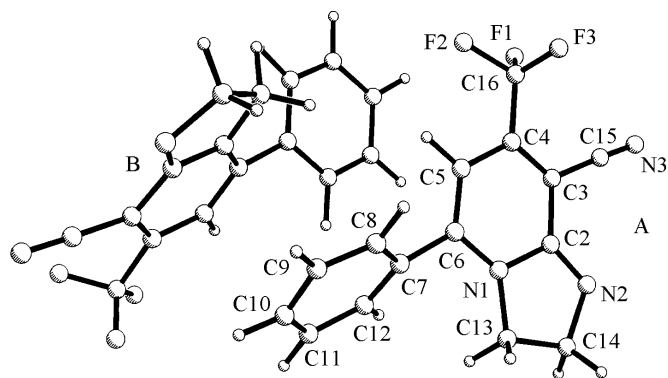
Связь	<i>d</i> , Å	Связь	<i>d</i> , Å	Связь	<i>d</i> , Å	Связь	<i>d</i> , Å
C(2)–N(1)	1.433	C(15)–C(3)	1.430	C(12)–C(7)	1.396	N(2)–C(14)	1.470
C(6)–N(1)	1.373	C(5)–C(4)	1.434	C(9)–C(8)	1.360	N(3)–C(15)	1.128
C(13)–N(1)	1.468	C(16)–C(4)	1.465	C(10)–C(9)	1.366	F(1)–C(16)	1.260
C(3)–C(2)	1.449	C(6)–C(5)	1.349	C(11)–C(10)	1.378	F(2)–C(16)	1.361
N(2)–C(2)	1.280	C(7)–C(6)	1.485	C(12)–C(11)	1.413	F(3)–C(16)	1.225
C(4)–C(3)	1.334	C(8)–C(7)	1.402	C(14)–C(13)	1.532		

Валентные углы (ω) в молекуле соединения **7a**

Угол	ω , град.	Угол	ω , град.	Угол	ω , град.
N(1)–C(2)–C(3)	116.9	C(3)–C(4)–C(5)	120.5	C(7)–C(8)–C(9)	120.4
N(1)–C(2)–N(2)	113.7	C(3)–C(4)–C(16)	121.3	C(8)–C(7)–C(12)	119.1
C(2)–N(1)–C(6)	121.2	C(4)–C(3)–C(15)	125.2	C(7)–C(12)–C(11)	119.3
C(2)–N(1)–C13	107.8	C(3)–C(15)–N(3)	174.2	C(8)–C(9)–C(10)	120.4
N(1)–C(6)–C(5)	119.7	C(4)–C(5)–C(6)	121.1	C(9)–C(10)–C(11)	121.5
N(1)–C(6)–C(7)	17.5	C(5)–C(4)–C(16)	118.0	C(10)–C(11)–C(12)	118.7
C(6)–N(1)–C(13)	130.2	C(4)–C(16)–F(1)	114.9	C(13)–C(14)–N(2)	106.9
N(1)–C(13)–C(14)	102.4	C(4)–C(16)–F(2)	115.0	F(1)–C(16)–F(2)	93.9
C(2)–C(3)–C(4)	119.8	C(4)–C(16)–F(3)	114.9	F(1)–C(16)–F(3)	109.4
C(2)–C(3)–C(15)	114.7	C(5)–C(6)–C(7)	122.7	F(2)–C(16)–F(3)	106.3
C(3)–C(2)–N(2)	129.1	C(6)–C(7)–C(8)	120.3		
C(2)–N(2)–C(14)	108.9	C(6)–C(7)–C(12)	119.7		

Однако при этом сигналы протонов фрагмента N—CH₂—CH₂—N, представляющие собой два мультиплета, разнесены уже на 0.53–0.69 м. д. и наблюдаются в интервалах 3.96–4.22 и 4.64–4.91 м. д. Характерный для солей сигнал протона NH наблюдается в слабом поле в интервале 10.67–11.10 м. д.

Поскольку в литературе отсутствуют сведения о рентгеноструктурных исследованиях 2,3-дигидроимидазо[1,2-*a*]пиридинов, мы провели анализ выращенных из этанола кристаллов соединения **7a**, который показал, что в элементарной ячейке находятся две кристаллографически независимые молекулы А и В (рисунок). Координаты атомов приведены в табл. 5, усредненные межатомные расстояния и валентные углы в молекулах А и В – в табл. 6, 7. Угол между плоскостями фенильного заместителя и гетероциклической системы равен 132°.



Пространственная модель соединения **7a**

Наши дальнейшие исследования посвящены изучению химических свойств синтезированных имидазо[1,2-*a*]пиридинов.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры получены на спектрометре Specord IR-75 в парафиновом масле (призма NaCl, область 1500–1800 cm^{-1}) и гексахлорбутадиене (призма LiF, область 2000–3600 cm^{-1}). Спектры ЯМР ^1H регистрировали на спектрометрах Bruker WH-90/DS и Varian-Mercury BV (200 МГц), внутренний стандарт ТМС и ГМДС. Контроль за ходом реакций и индивидуальностью полученных соединений осуществляли с помощью ТСХ на пластинках Silufol UV-254 в системе этанол–хлороформ, 1 : 9.

Данные о синтезированных соединениях обобщены в таблицах (соединений **3**, **4** – в табл. 1, 2, **5–10** – в табл. 3, 4).

Рентгеноструктурный анализ имидазопиридина 7a. Кристаллы исследуемого соединения моноклинные. Параметры элементарной ячейки: $a = 8.087(2)$, $b = 38.880(4)$, $c = 9.334(1)$ Å, $\beta = 114.859(8)^\circ$, $V = 2662.9(8)$ Å³, $d_{\text{выч}} = 1.443$ г/см³, $Z = 8$; пространственная группа $P2_1/c$. Параметры элементарной ячейки и интенсивности 3189 независимых отражений измерены на автоматическом дифрактометре Syntex P2₁, монохроматическое молибденовое излучение (графитовый монохроматор), ω -сканирование до $2\theta_{\text{max}} = 50^\circ$. Структура расшифрована прямым методом [9] (начальный R -фактор 0.38) и уточнена методом наименьших квадратов в полноматричном анизотропном приближении. Водородные атомы найдены из дифференциального синтеза. Конечный R -фактор 0.099. Все расчеты проведены программным комплексом [10].

2-Алкиламино-4-трифторметил-6-фенилпиридины (3a–e, h, i, 4a, d, j). Раствор 3.5 ммоль хлорпиридина **1** или **2** и 4.2 ммоль соответствующего амина в 10 мл диоксана кипятят 1–6 ч и выливают в 100 мл воды. Осадок перекристаллизовывают из этанола.

2-(2-Ацилоксиэтиламино)-4-трифторметил-6-фенилпиридины (3f, g, 4f). А. Раствор 1 г (3 ммоль) гидроксиэтиламинопиридина **3a** в 10 мл уксусной кислоты с каплей конц. H_2SO_4 кипятят 1 ч. Охлаждают и выливают в 100 мл воды. Осадок перекристаллизовывают из этанола. Получают 0.3 г (54%) соединения **3f**. При подщелачивании фильтрата водным раствором аммиака до pH 8–9 после перекристаллизации из этанола получают 0.1 г (21%) имидазопиридина **7a**.

Б. Раствор 1 г (3 ммоль) гидроксиэтиламинопиридина **3a** в 10 мл диоксана и 6 ммоль соответствующего ацилхлорида кипятят 2–8 ч. Охлаждают и выливают в 100 мл воды. Осадок перекристаллизовывают (соединение **3f** из этанола, **3g** из смеси этанол–диоксан, 1 : 1).

По методу Б из пиридина **4a** и ацетилхлорида получено соединение **4f**, которое перекристаллизовывают из этанола.

4-Трифторметил-6-фенил-2-(хлоралкиламино)-3-цианопиридины (5a–e). А. Раствор 5.2 г (20 ммоль) гидроксиэтиламинопиридина **5a–e** в 20 мл тионилхлорида кипятят 1 ч. Тионилхлорид отгоняют, в конце перегонки добавляют 20 мл диоксана и выливают на 50 г измельченного льда. Осадок перекристаллизовывают из этанола. Фильтраты используют для получения соединений **7a, b, d, e** (метод Б).

Б. Раствор 0.2 г (0.69 ммоль) гидроксиэтиламинопиридинов **3a,b,d,e** в 5 мл хлорокиси фосфора кипятят 1 ч. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и выливают на 50 г измельченного льда. Соединения **5a,b,d,e** отфильтровывают и перекристаллизуют из этанола. Фильтраты используют для синтеза соединений **7a,b,d,e** (метод В).

Хлорид 2,3-дигидро-7-трифторметил-5-фенил-8-цианоимидазо[1,2-а]пиридиния (6). А. Раствор 1 г (3 ммоль) пиридина **3a** в 10 мл тионилхлорида кипятят 1 ч. Тионилхлорид отгоняют, в конце перегонки добавляют 20 мл диоксана и отфильтровывают 0.69 г (62%) соли **6** в виде желтых кристаллов.

Б. Через раствор 0.2 г (0.69 ммоль) имидазопиридина **7a** в 10 мл абс. диоксана барботируют хлороводород в течение 10 мин. Кристаллы отфильтровывают и получают 0.17 г (76%) соли **6**.

2,3-Дигидро-7-трифторметил-5-фенил-8-цианоимидазо[1,2-а]пиридин (7a,b) и 2,3,4-тригидро-8-трифторметил-6-фенил-9-цианопиридо[1,2-а]пиримидин (7d,e). А. Растворяют 1 г хлорида имидазопиридиния **6** в 50 мл воды и добавляют водный раствор аммиака до pH 8–9. Осадок перекристаллизуют из этанола.

Б'. Фильтрат, полученный в синтезе соединения **5a** (метод А), подщелачивают водным раствором аммиака до pH 8–9. Оставляют на 1 ч при комнатной температуре. Осадок перекристаллизуют из этанола. Получают 3.8 г (78%) имидазопиридина **7a**.

В. Имидазопиридин **7a** выделяют так же, как в методе Б', используя фильтрат, полученный в синтезе соединения **5a** (метод Б).

Соединения **7b,d,e** получают аналогично по методу Б' или В.

8-Аминокарбонил-2,3-дигидро-7-трифторметил-5-фенилимидазо[1,2-а]пиридин (8). Нагревают 0.69 г (2 ммоль) имидазопиридина **7a** в 5 мл конц. серной кислоты 1 ч при 120 °С (масляная баня). Выливают на 50 г измельченного льда. Раствор подщелачивают водным раствором аммиака до pH 8–9. Осадок перекристаллизуют из этанола и получают 0.13 г (62%) оранжевых кристаллов.

Нитрат (9) и перхлорат (10) 2,3-дигидро-7-трифторметил-5-фенил-8-цианоимидазо[1,2-а]пиридиния. К раствору 0.2 г (0.69 ммоль) имидазопиридина **7a** в 10 мл абс. диоксана приливают 0.2 мл азотной или 0.4 мл хлорной кислоты. Смесь выдерживают при комнатной температуре 24 ч. Осадок отфильтровывают.

Образцы одинаковых соединений, синтезированных разными методами, идентичны (т. пл., ИК и ЯМР ¹H спектры).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Э. Ю. Гудринице, М. Ю. Лидак, М. В. Юре, Г. В. Владыко, С. Н. Николаева, Е. И. Бореко, П. Г. Рытик, А. с. СССР 1769515; *Б. И.*, 1992, № 10.
2. Э. Ю. Гудринице, М. Ю. Лидак, М. В. Юре, Г. В. Владыко, Е. И. Бореко, В. И. Вотяков, А. с. СССР 1704417; *Б. И.*, 1992, № 1.
3. А. В. Гутцайт, С. В. Беляков, А. Ф. Мишнев, Я. Я. Блейделис, Э. Ю. Гудринице, *ХГС*, 1233 (1987).
4. М. В. Юре, Э. Ю. Гудринице, М. В. Петрова, Э. К. Ранцане, И. Б. Мажейка, *Изв. АН ЛатвССР*, № 4, 439 (1990).
5. О. Bremer, *Lieb. Ann. Chem.*, **521**, 286 (1936).
6. L. Cossey, R. L. N. Harris, J. L. Hupatz, J. N. Phillips, *Aust. J. Chem.*, **29**, 1039 (1976).
7. Е. Сулоева, М. Юре, Э. Гудринице, *ХГС*, 1299 (1999).
8. Е. Сулоева, М. Юре, Э. Гудринице, *ХГС*, 1011 (2000).
9. А. Ф. Мишнев, С. В. Беляков, *Кристаллография*, **33**, вып. 4, 835 (1988).
10. П. Глузинский, Я. Краевский, А. Кемме, А. Мишнев, в кн. *Прецизионные структурные исследования кристаллов. Тез. II Всесоюз. совещ.*, Рига, 1990, 30.

Рижский технический университет,
Rīga LV-1048, Латвия
e-mail: mara@ktf.rtu.lv

Поступило в редакцию 30.03.2000

^aЛатвийский институт органического
синтеза, Rīga LV-1006
e-mail: serg@osi.lv