

Ю. П. Ковтун, Я. А. Простота

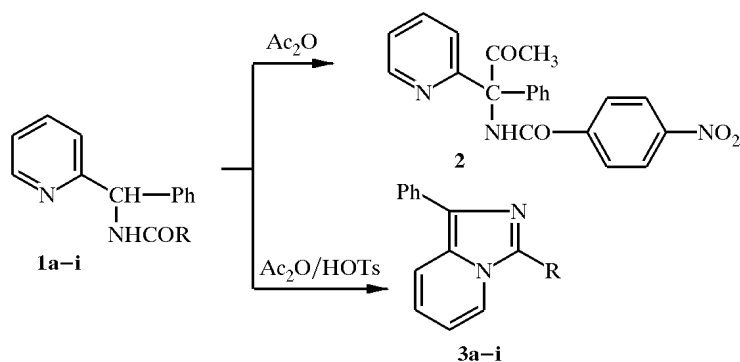
**УСОВЕРШЕНСТВОВАННЫЙ СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ
3-АРИЛ(СТИРИЛ)ИМИДАЗО [1,5-*a*]ПИРИДИНОВ**

Предложен новый удобный способ получения 3-арил(стирил)имидазо[1,5-*a*]-пиридинов, заключающийся в циклоконденсации 2-(ациламинобензил)пиридинов в уксусном ангидриде с добавкой *n*-толуолсульфокислоты.

Ключевые слова: 2-(ациламинобензил)пиридины, имидазо[1,5-*a*]пиридины, циклоконденсация.

Имидазо[1,5-*a*]пиридины используются в качестве физиологически активных веществ (антивирусные [1] и кардиотонические [2] препараты), как ингибиторы некоторых ферментов [3] и флуорофоры [4, 5].

Наиболее удобным методом синтеза имидазо[1,5-*a*]пиридинов является циклоконденсация 2-(ациламинобензил)пиридинов в кипящем уксусном ангидриде [6], однако такой метод применим только в случае алифатических заместителей. Для получения же 3-арилзамещенных производных циклизация исходных амидов проводится под действием оксихлорида фосфора [7–9], треххлористого фосфора [10] или полифосфорной кислоты [11]. Приведенные методы имеют существенные недостатки: трудоемкие процессы выделения и очистки продуктов реакции, низкие выходы, недоступность чувствительных к действию сильных кислот производных.



1, 3a R = 4-O₂NC₆H₄, **b** R = 4-O₂NC₆H₄CH=CH, **c** R = 2-фурил,
d R = 4-CH₃OC₆H₄, **e** R = 4-ClC₆H₄, **f** R = 3-O₂NC₆H₄,
g R = 4-FC₆H₄, **h** R = 4-(*t*-C₄H₉)C₆H₄, **i** R = 4-ClC₆H₄CH=CH

Мы изучили возможность получения соединений **3** путем циклоконденсации исходных 2-(ациламинобензил)пиридинов **1** с ароматическими или стирильными заместителями при действии уксусного ангидрида. На примере амида **1a** найдено, что реакция проходит неизбирательно, а целевое вещество выделено с незначительным выходом. Преимущественно же образуется ацетилированное производное **2**,

получаемое в виде гидробромида. Оказалось, что добавление *p*-толуолсульфокислоты препятствует С-ацетилированию, одновременно облегчая циклизацию. Именно таким образом были синтезированы новые производные **3a–i**.

Характеристики синтезированных соединений

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °С (раств. для крист.)	λ_{\max} , нм	Выход, %
		С	Н	N			
3a	C ₁₉ H ₁₃ N ₃ O ₂	<u>72.2</u>	<u>4.1</u>	<u>13.4</u>	192—195 (уксусная к-та)	345	80
		72.4	4.1	13.4			
3b	C ₂₁ H ₁₅ N ₃ O ₂	<u>73.9</u>	<u>4.4</u>	<u>12.4</u>	222—225 (уксусная к-та)	396	91
		73.9	4.4	12.3			
3c	C ₁₇ H ₁₂ N ₂ O ₂	<u>78.2</u>	<u>5.0</u>	<u>10.6</u>	127—128 (этанол)	315	73
		78.2	4.9	10.7			
3d	C ₂₀ H ₁₆ N ₂ O	<u>78.4</u>	<u>5.3</u>	<u>9.5</u>	163—165 (этанол)	307	76
		80.0	5.3	9.3			
3e	C ₁₉ H ₁₃ ClN ₂	<u>74.6</u>	<u>4.2</u>	<u>9.2</u>	149—151 (этанол)	316	68
		74.8	4.3	9.2			
3f	C ₂₁ H ₁₅ N ₃ O ₂	<u>74.1</u>	<u>4.4</u>	<u>12.3</u>	168—171 (уксусная к-та)	396	84
		73.9	4.4	12.3			
3g	C ₁₉ H ₁₃ FN ₂	<u>79.0</u>	<u>4.4</u>	<u>9.6</u>	142—144 (этанол)	318	67
		79.2	4.5	9.7			
3h	C ₂₃ H ₂₂ N ₂	<u>84.6</u>	<u>6.8</u>	<u>8.6</u>	129—131 (этанол)	311	89
		84.7	6.7	8.6			
3i	C ₂₁ H ₁₅ ClN ₂	<u>76.3</u>	<u>4.6</u>	<u>8.4</u>	105—108 (этанол)	401	74
		76.2	4.5	8.5			
2	C ₂₁ H ₁₈ BrN ₃ O ₄	<u>54.5</u>	<u>3.9</u>	<u>9.1</u>	227—229 (этанол)	—	29
		55.2	3.9	9.2			

Предложенный способ позволяет получать широкий ряд 3-арил(стирил)замещенных имидазо[1,5-*a*]пиридинов с высоким выходом за короткий промежуток времени, упрощает процесс их выделения и очистки. Структура соединений **3** подтверждена данными электронной спектроскопии и спектроскопии ЯМР ¹H, которые коррелируют с литературными.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ¹H зарегистрированы на приборе Varian VXR-300 (ДМСО-*d*₆), внутренний стандарт ТМС, электронные спектры — на спектрофотометре Shimadzu UV-3100 в ацетонитриле при концентрации веществ 2•10⁻⁵ моль/л. Ход реакции и чистоту полученных соединений контролировали методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254 в системе этилацетат—петролейный эфир, 3 : 1.

Данные электронных спектров и элементного анализа полученных веществ приведены в таблице.

Гидробромид 2-[1-ацетил-1-(4-нитробензоиламино)бензил]пиридиния (2). Раствор 3 г (8 ммоль) амида **1a** в 15 мл уксусного ангидрида кипятят 30 мин, охлаждают и выливают в 100 мл 10% водного аммиака. Масло экстрагируют дихлорметаном, сушат сульфатом натрия, упаривают. Остаток растворяют в изопропанол и фильтруют. Выделяют 0.5 г твердого вещества, которое по результатам спектроскопии ЯМР ¹H и элементного анализа соответствует соединению **3a**. К фильтрату добавляют 2 мл 48% НВг. Образовавшийся осадок отфильтровывают. Выход 1.2 г. Спектр ЯМР ¹H: 3.07 (3H, с, CH₃); 6.92 (1H, с, NH); 7.24 (2H, *m*-, *o*-H Ph); 7.61 (3H, *m*, *m*- и *p*-H Ph); 7.94 (2H, д, *J* = 9 Гц, *o*-H нитрофенильного кольца); 8.06 (1H, д, *J* = 7 Гц, 2-H Py); 8.26 (1H, м, 4-H Py); 8.43 (2H, д, *J* = 9 Гц, *m*-H нитрофенильного кольца); 6.65 (1H, т, *J* = 8 Гц, 3-H Py); 8.90 м. д. (1H, д, *J* = 6 Гц, 5-H Py).

3-Арил(стирил)-1-фенилимидазо[1,5-*a*]пиридины (3a—i). К 5 ммоль соответствующего амида **1a—d** в 10—15 мл уксусного ангидрида добавляют 5 ммоль *n*-толуолсульфокислоты и кипятят 30 мин. Раствор охлаждают и выливают в 100 мл 10% аммиака. Образовавшийся осадок отфильтровывают и кристаллизуют.

Спектры ЯМР ¹H: **3a** — 6.92 (1H, д, *J* = 7 Гц, 5-H); 7.08 (1H, т, *J* = 10 Гц, *p*-H Ph); 7.33 (1H, д, *J* = 7 Гц, 6-H); 7.50 (2H, т, *J* = 8 Гц, *m*-H Ph); 7.96 (2H, д, *J* = 8 Гц, *o*-H Ph); 8.06 (1H, д, *J* = 10 Гц, 7-H); 8.21 (2H, д, *J* = 9 Гц, *o*-H нитрофенильного кольца); 8.36 (2H, д, *J* = 9 Гц, *m*-H нитрофенильного кольца); 8.68 м. д. (1H, д, *J* = 6 Гц, 4-H).

3b — 7.36 (1H, д, *J* = 7 Гц, 5-H); 7.42 (1H, т, *J* = 8 Гц, *p*-H Ph); 7.5—7.8 (7H, м); 7.90 (2H, д, *J* = 8 Гц, *o*-H нитрофенильного кольца); 8.03 (1H, д, *J* = 9 Гц, 7-H); 8.40 (2H, д, *J* = 8 Гц, *m*-H нитрофенильного кольца); 8.56 м. д. (1H, д, *J* = 6 Гц, 6-H).

3c — 6.77 (1H, м, 4-H фурил); 6.92 (1H, м, 3-H фурил); 7.01 (1H, т, *J* = 8 Гц, *p*-H Ph); 7.14 (1H, м, 2-H фурил); 7.32 (1H, д, *J* = 7 Гц, 6-H); 7.49 (2H, т, *J* = 8 Гц, *m*-H Ph); 7.9—8.1 (4H, м); 8.70 м. д. (1H, д, *J* = 7 Гц, 4-H).

3d — 3.85 (3H, с, OCH₃); 6.74 (1H, т, *J* = 7 Гц, 5-H); 6.93 (1H, д, *J* = 10 Гц, 6-H); 7.13 (2H, д, *J* = 10 Гц, *o*-H Ph); 7.28 (1H, т, *J* = 8 Гц, *p*-H Ph); 7.47 (2H, т, *J* = 8 Гц, *m*-H Ph); 7.79 (2H, д, *J* = 9 Гц, *m*-H метоксифенильного кольца); 7.94 (2H, д, *J* = 9 Гц, *o*-H метоксифенильного кольца); 7.98 (1H, д, *J* = 9 Гц, 7-H); 8.36 м. д. (1H, д, *J* = 8 Гц, 4-H).

3e — 6.79 (1H, т, *J* = 7 Гц, 5-H); 6.98 (1H, д, *J* = 10 Гц, 6-H); 7.30 (1H, т, *J* = 10 Гц, *p*-H Ph); 7.47 (2H, т, *J* = 8 Гц, *m*-H Ph); 7.62 (2H, д, *J* = 9 Гц, *o*-H Ph); 7.9-8.0 (5H, м); 8.45 м. д. (1H, д, *J* = 7 Гц, 4-H).

3f — 6.87 (1H, т, *J* = 7 Гц, 5-H); 6.99 (1H, д, *J* = 10 Гц, 6-H); 7.31 (1H, т, *J* = 8 Гц, *p*-H Ph); 7.48 (2H, т, *J* = 8 Гц, *m*-H Ph); 7.6—7.7 (2H, м); 7.9—8.0 (4H, м); 8.07 (1H, д, *J* = 9 Гц, 7-H); 8.17 (1H, д, *J* = 8 Гц, 4-H нитрофенильного кольца); 8.65 (1H, с, 2-H нитрофенильного кольца); 8.86 м. д. (1H, д, *J* = 7 Гц, 4-H).

3g — 6.76 (1H, т, *J* = 7 Гц, 5-H); 6.95 (1H, д, *J* = 10 Гц, 6-H); 7.29 (1H, т, *J* = 8 Гц, *p*-H Ph); 7.37 (4H, м); 7.9 (5H, м); 8.38 м. д. (4H, д, *J* = 7 Гц).

3h — 1.42 (9H, с, CH₃); 6.75 (1H, т, *J* = 6 Гц, 5-H); 6.95 (1H, д, *J* = 9 Гц, 6-H); 7.28 (1H, т, *J* = 8 Гц, *p*-H Ph); 7.47 (2H, т, *J* = 8 Гц, *m*-H Ph); 7.58 (2H, д, *J* = 10 Гц, *m*-H *трет*-бутилфенильного кольца); 7.80 (2H, д, *J* = 10 Гц, *o*-H *трет*-бутилфенильного кольца); 7.9—8.0 (3H, м); 8.44 м. д. (1H, д, *J* = 7 Гц, 4-H).

3i — 6.68 (1H, т, *J* = 6 Гц, 5-H); 6.97 (1H, д, *J* = 8 Гц, 6-H); 7.31 (1H, т, *J* = 8 Гц, *p*-H Ph); 7.4—7.6 (5H, м); 7.8—8.0 (6H, м); 8.81 м. д. (1H, д, *J* = 7 Гц, 4-H).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. J. D. Graham, J. M. Loynes, H. B. Stanley, *J. Med. Chem.*, **16**, 1272 (1973).
2. D. D. Davey, P. W. Erhart, W. C. Lumna, Jr. J. Wissing, M. Sullivan, D. Pang, *J. Med. Chem.*, **30**, 1337 (1987).
3. N. F. Ford, L. J. Brown, T. Campbell, G. Gemenden, R. Goldstein, C. Gude, J. W. F. Wasley, *J. Med. Chem.*, **28**, 164 (1985).
4. D. A. Lerner, P. M. Horowitz, E. M. Evelth, *J. Phys. Chem.*, **81**, 12 (1977).
5. A. Gupta, R. J. Kelley, E. M. Evelth, G. S. Hammond, *J. Chem. Phys.*, **63**, 5496 (Eng)(1975).
6. E. E. Glover, L. W. Peck, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, N 4, 959 (1980).
7. J. D. Bower, J. Damagel, *J. Chem. Soc.*, 2834 (1955).
8. A. U. Ashauer, Ch. Wolff, *Arch. Pharm.*, **319**, N 1, 43 (1986).
9. T. R. Jones, F. L. Rose, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, N 12, 2585 (1987).
10. E. Fos, F. Boska, D. Mauleon, B. Garganico, *J. Heterocycl. Chem.*, **30**, 473 (1993).
11. R. C. Cookson, P. J. Dudfield, D. J. Scopes, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, N 3, 393 (1986).
12. K. Winterfeld, H. Franke, *Angew. Chem.*, 1101 (1963).

Институт органической химии НАН Украины,
Киев 252660
e-mail: olga@elan-ua.net

Поступило в редакцию 27.12.98