

З. Г. Алиев, Л. О. Атовмян, С. С. Катаев^а, В. В. Залесов^б

**СИНТЕЗ И МОЛЕКУЛЯРНАЯ СТРУКТУРА ГИДРОХЛОРИДОВ
3-(2-АРИЛ-2-ОКСОЭТИЛ)-3-МЕТОКСИ-2-ОКСО-2,3-ДИГИДРО-
ИМИДАЗО[1,2-*a*]ПИРИДИНОВ**

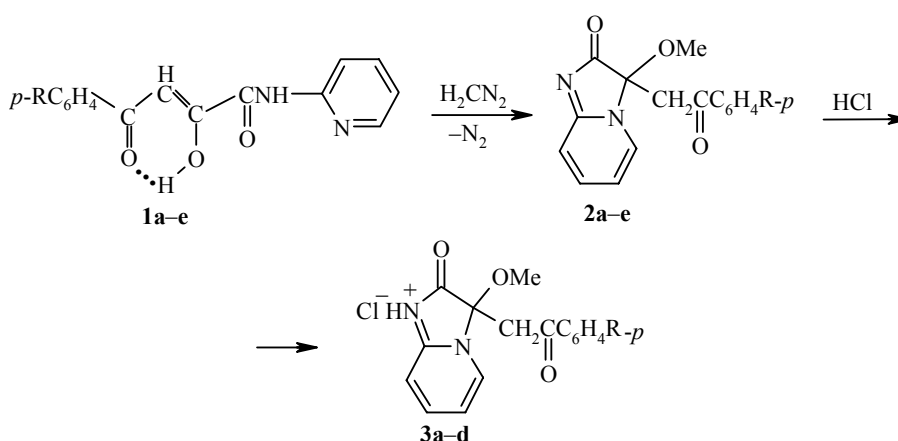
Взаимодействием 2-пиридиламидов *Z*-4-арил-2-гидрокси-4-оксобут-2-еновых кислот с диазометаном синтезированы 3-(2-арил-2-оксоэтил)-3-метокси-2-оксо-2,3-дигидроимидазо[1,2-*a*]пиридины, которые с соляной кислотой образуют гидрохлориды. Структура последних доказана методом РСА на примере гидрохлорида 3-метокси-2-оксо-3-(2-фенил-2-оксоэтил)-2,3-дигидроимидазо[1,2-*a*]пиридина.

Ключевые слова: гидрохлориды, замещенные имидазо[1,2-*a*]пиридины, молекулярная и кристаллическая структура.

Известно, что имидазо[1,2-*a*]пиридины обладают различными видами биологической активности. Некоторые из производных имидазо[1,2-*a*]пиридинов действуют на центральную нервную систему [1, 2], обладают кардиотоническим [3], противоязвенным [4, 5], противовоспалительным и анальгетическим [6] действием, а также проявляют активность против ВИЧ-инфекции [7].

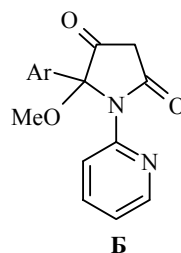
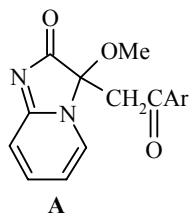
Продолжая исследования в области синтеза производных имидазо[1,2-*a*]пиридинов и поиск в данном ряду биологически активных соединений [8], мы изучили взаимодействие *N*-(2-пиридил)амидов *Z*-4-арил-2-гидрокси-4-оксобут-2-еновых кислот **1a–e** с диазометаном.

В результате реакции образуются 3-(2-арил-2-оксоэтил)-3-метокси-2,3-дигидро-2-оксоимидазо[1,2-*a*]пиридины **2a–e** с выходами от 32 до 48% (табл. 1, 2). Имидазо[1,2-*a*]пиридины **2a,b,d,e** при взаимодействии с HCl гладко образуют соли **3a–d** (табл. 1, 2).



1–3 a R = H, **b** R = Me; **1c, 2c** R = MeO, **1d, 2d, 3c** R = Cl, **1e, 2e, 3d** R = Br

Спектральные характеристики соединений **2a–e** (структура **A**), представленные в табл. 2, не позволяют однозначно исключить альтернативную для них структуру 2-арил-2-метокси-1-(2-пиридил)тетрагидропиррол-3,5-дионов (**B**), а следовательно для солей **3**, полученных на основе соединений **2**, сохраняются оба варианта структур, каждая из которых способна образовывать соли. В связи с этим было проведено рентгеноструктурное исследование соединения **3a** и установлено существование соединений **2** в форме **A**.

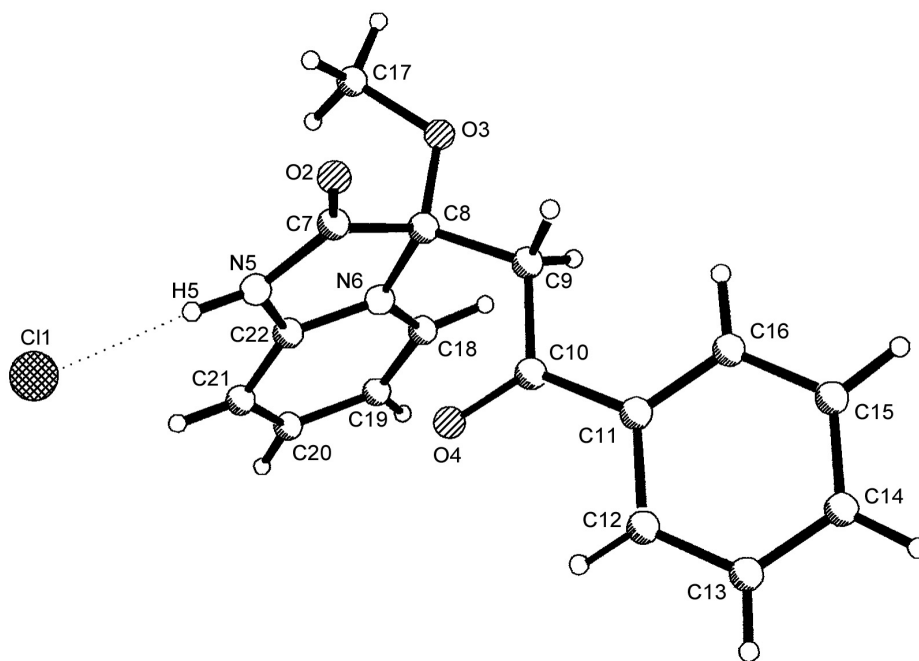


Кристаллы **3a** построены из анионов хлора и катионов органической части молекулы. На рисунке изображено строение катиона $C_{16}H_{15}N_2O_3^+$. Распределение длин связей в плоском бициклическом фрагменте (табл. 3, 4) свидетельствует о полной делокализации двойных связей в нем.

Т а б л и ц а 1

Физико-химические характеристики соединений **2a–e**, **3a–d**

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %				Т. пл., °C	Выход, %
		C	H	N	Hal		
2a	$C_{16}H_{14}N_2O_3$	<u>68.14</u>	<u>5.03</u>	<u>9.84</u>		197–197.5	47
		68.08	5.00	9.92			
2b	$C_{17}H_{16}N_2O_3$	<u>68.87</u>	<u>5.40</u>	<u>9.43</u>		201.5–203	48
		68.91	5.44	9.45			
2c	$C_{17}H_{16}N_2O_4$	<u>65.46</u>	<u>5.19</u>	<u>8.89</u>		174.5–176	34
		65.38	5.16	8.97			
2d	$C_{16}H_{13}ClN_2O_3$	<u>60.73</u>	<u>4.12</u>	<u>8.78</u>	<u>11.12</u>	207–208	39
		60.67	4.14	8.84	11.19		
2e	$C_{16}H_{13}BrN_2O_3$	<u>53.15</u>	<u>3.65</u>	<u>7.79</u>	<u>22.21</u>	223–224	32
		53.21	3.63	7.76	22.12		
3a	$C_{16}H_{15}ClN_2O_3$	<u>60.11</u>	<u>4.87</u>	<u>8.60</u>	<u>11.29</u>	214–216	73
		60.29	4.74	8.79	11.12		
3b	$C_{17}H_{17}ClN_2O_3$	<u>61.26</u>	<u>5.24</u>	<u>8.59</u>	<u>10.50</u>	209–210	68
		61.36	5.15	8.42	10.65		
3c	$C_{16}H_{14}ClN_2O_3$	<u>54.59</u>	<u>3.82</u>	<u>8.05</u>	<u>20.19</u>	220–222	59
		54.41	4.00	7.93	20.08		
3d	$C_{16}H_{14}BrClN_2O_3$	<u>48.21</u>	<u>3.33</u>	<u>6.92</u>	<u>29.17</u>	226–228	54
		48.33	3.55	7.05	29.01		



Строение молекулы соединения **3a**

Некоторое удлинение связей C(7)–C(8) 1.557 и N(6)–C(8) 1.494 Å, вероятно, связано со стерической перегруженностью атома C(8). Бензоил-метиленовая группа плоская. Длины связей и валентные углы в ней имеют общепринятые значения и комментариев не требуют. Плоскость бензоил-метиленового фрагмента практически ортогональна (87°) плоскости бицикла и имеет бисектральную ориентацию. При этом атом O(4) расположен над плоскостью имидазольного кольца на расстоянии 2.60 Å. Атом хлора связан с атомом N(5) достаточно прочной водородной связью. Расстояние N(5)...Cl равно 3.025, а H(5)...Cl – 2.13 Å. Иных укороченных межмолекулярных контактов в кристалле нет.

Соли **3** обладают биологической активностью, о чем будет сообщено позднее.

Т а б л и ц а 2

Спектральные характеристики соединений **2a–e** и **3a–d**

Соединение	ИК спектр, ν , см^{-1}		Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.		
	C=O _{цикл}	C=O	CH ₃ , с	CH ₂ , с	Ar, м
2a	1723	1650 ш	3.12	3.82	7.51
2b	1703	1663	3.12, 3.32	3.75	7.35
2c	1712	1670	3.11, 3.85	3.71	7.22
2d	1714	1678	3.08	3.66	7.37
2e	1716	1680	3.15	3.78	7.65
3a		1721 ш			
3b		1727 ш	3.15, 3.82	3.70	7.35
3c		1726 ш			
3d		1709 ш	3.12	3.72	7.55

Основные длины связей (d) в молекуле соединения 3а

Связь	d , Å	Связь	d , Å
O(2)–C(7)	1.200(2)	C(10)–C(11)	1.482(2)
O(3)–C(8)	1.389(2)	O(3)–C(17)	1.442(2)
O(4)–C(10)	1.221(2)	N(5)–C(22)	1.365(2)
N(5)–C(7)	1.368(2)	N(6)–C(22)	1.351(2)
N(6)–C(18)	1.354(2)	N(6)–C(8)	1.497(2)
C(7)–C(8)	1.555(2)	C(8)–C(9)	1.514(2)
C(9)–C(10)	1.508(2)		

Валентные углы (ω) в молекуле соединения 3а

Угол	ω , град	Угол	ω , град	Угол	ω , град
C(8)–O(3)–C(17)	116.5(2)	C(9)–C(8)–C(7)	112.9(2)	O(3)–C(8)–N(6)	111.3(2)
C(22)–N(5)–C(7)	111.3(2)	O(4)–C(10)–C(11)	121.7(2)	N(6)–C(8)–C(9)	113.2(1)
C(22)–N(6)–C(8)	110.9(1)	O(4)–C(10)–C(9)	119.8(2)	N(6)–C(8)–C(7)	99.7(1)
O(2)–C(7)–N(5)	127.8(2)	C(11)–C(10)–C(9)	118.5(2)	C(10)–C(9)–C(8)	115.2(1)
N(5)–C(7)–C(8)	107.6(2)	C(22)–N(6)–C(18)	122.3(2)	N(6)–C(22)–N(5)	110.3(2)
O(3)–C(8)–C(9)	106.2(1)	C(18)–N(6)–C(8)	126.8(1)	N(6)–C(22)–C(21)	120.7(2)
O(3)–C(8)–C(7)	113.8(1)	O(2)–C(7)–C(8)	124.6(2)	N(5)–C(22)–C(21)	129.0(2)

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записаны на приборе UR-20 и Specord M-80 в вазелиновом масле, спектры ЯМР ^1H – на приборе РЯ-2310 (60 МГц) или Bruker WR-80 SV (80 МГц) в DMCO-d_6 , CDCl_3 внутренний стандарт ГМДС (δ 0.05 м. д.). Контроль за ходом реакции и индивидуальностью синтезированных веществ осуществлялся методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254 в системе растворителей эфир–бензол–ацетон, 10:9:1.

3-(2-Арил-2-оксоэтил)-3-метокси-2,3-дигидро-2-оксоимидазо[1,2-а]пиридины 2а–е. К раствору 0.01 моль 2-пиридиламида Z-4-арил-2-гидрокси-4-оксобут-2-еновой кислоты **1а–е** в 30 мл бензола прибавляют раствор 0.03 моль диазометана в 45 мл эфира и перемешивают 3 ч при $-5 - 0$ °С. Осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из бензола.

Гидрохлориды 3-(2-арил-2-оксоэтил)-3-метокси-2,3-дигидро-2-оксоимидазо[1,2-а]пиридинов 3а–д. Раствор 0.01 моль соединений **2а, б, д, е** в 20 мл 5% HCl экстрагируют 15 мл хлороформа. Водный слой отделяют, упаривают, остаток перекристаллизовывают из ацетона.

Рентгеноструктурное исследование соединения 3а. Хорошо ограненные призматической формы кристаллы получены в 5% хлороводородной кислоты, $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot \text{HCl}$, моноклинной сингонии: $a = 12.444(2)$, $b = 9.137(1)$, $c = 13.603(3)$ Å, $\beta = 83.02(3)^\circ$, $V = 1535.2(5)$ Å³, $M = 318.75$, $d_{\text{выч}} = 1.379$ г/см³, пространственная группа $P2_1/c$.

Набор экспериментальных отражений получен в автоматическом 4-крупном дифрактометре КМ-4 (KUMA DIFFRACTION) на монохроматизированном $\text{CuK}\alpha$ -излучении в интервале углов $3.6 < \theta < 79.8^\circ$. Всего измерено 2535 независимых рефлексов. Поправки на поглощение не вводили ($\mu = 2.331$ мм⁻¹). Структура определена прямым статистическим методом с последующей серией расчетов карт электронной плотности. Атомы водорода объективно локализованы из разностного синтеза, рассчитанного после уточнения неводородных атомов в изотропном приближении.

Полноматричное анизотропное (для атомов водорода – изотропное) уточнение МНК завершено при $R_1 = 0.0342$ ($wR_2 = 0.0969$) по 2064 отражениям с $I > 2\sigma(I)$ и $R_1 = 0.0530$ ($wR_2 = 0.1098$) – по полному эксперименту. Все расчеты проведены на PC AT по программам SHELX-86 [9] и SHELX 1-93 [10].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. P. Vanelle, N. Madadi, Ch. Rauband, J. Maldonado, M. Crozet, *Tetrahedron*, **28**, 5173 (1991).
2. G. B. Barlin, L. P. Davies, S. J. Ireland, M. L. Ngu, J. K. Zhang, *Austral. J. Chem.*, **5**, 877 (1992).
3. M. Yamanaka, Sh. Suda, N. Yoneda, H. Ohhara, *Chem. Pharm. Bull.*, **40**, 666 (1992).
4. J. J. Kaminski, *J. Med. Chem.*, **32**, 1686 (1989).
5. Y. Katsura, Y. Inoue, S. Nishino, M. Tomoi, H. Itoh, H. Takasugi, *Chem. Pharm. Bull.*, **40**, 1424 (1992).
6. A. diChiacchio, M. Cr. Maria, L. Arallone, F. Arena, *Arch. Pharm.*, **9**, 273 (1998).
7. G. Purstinger, J. Balzarini, E. De Clercq, C. Panneconque, M. Witvrouw, *Sci. Pharm.*, **3**, 592 (1999).
8. А. В. Милютин, Л. Р. Амирова, Ф. Я. Назметдинов, В. Э. Колла, Ю. С. Андрейчиков, А. Л. Голованенко, Р. Р. Махмудов, *Хим.-фарм. журн.*, **5**, 47 (1996).
9. G. M. Sheldrick, *SHELX-86. Programm for Crystal Structure Determination*, Univ. of Cambridge, UK, 1986.
10. G. M. Sheldrick, *J. Appl. Cryst.*, **26**, 593 (1993).

Институт проблем химической физики РАН,
Черноголовка 142432, Московской обл.
e-mail: aliev@icp.ac.ru

Поступило 02.04.2002
После переработки 16.05.2006

^aБюро судебно-медицинской экспертизы,
Пермь 614077, Россия

^bПермский государственный университет,
Пермь 614600, Россия
e-mail: obtkbiomed@permonline.ru