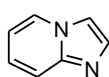


## Имидазо[1,2-*a*]пиридины на основе $\alpha,\beta$ -непределённых альдегидов (микрообзор)

Наталья А. Кейко<sup>1\*</sup>, Надежда В. Вчисло<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Иркутский институт химии им. А. Е. Фаворского СО РАН,  
ул. Фаворского, 1, Иркутск 664033, Россия; e-mail: keiko@iioch.irk.ru

Поступило 16.03.2016  
Принято 15.04.2016



В настоящем сообщении рассмотрены методы синтеза имидазо[1,2-*a*]пиридинов, опубликованные преимущественно за последние 10 лет, в которых в качестве исходных веществ использованы  $\alpha,\beta$ -непределённые альдегиды, в том числе и  $\alpha$ -ацетиленовые альдегиды, и 2-аминопиридин.

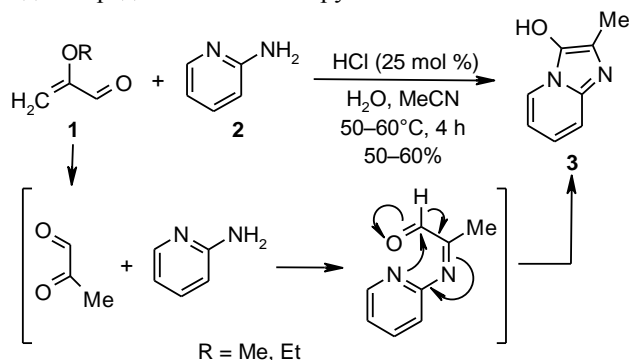
### Введение

Имидазо[1,2-*a*]пиридины являются важным классом гетероциклических соединений, благодаря широкому спектру их биологической и фармакологической активности,<sup>1</sup> например противовирусной,<sup>2</sup> антибактериальной,<sup>3</sup> противораковой,<sup>4</sup> антипротозойной,<sup>5</sup> противовоспалительной,<sup>6</sup> противоэпилептической,<sup>7</sup> антипаразитарной,<sup>8</sup> противотуберкулезной<sup>9</sup> и др. Поэтому за последнее

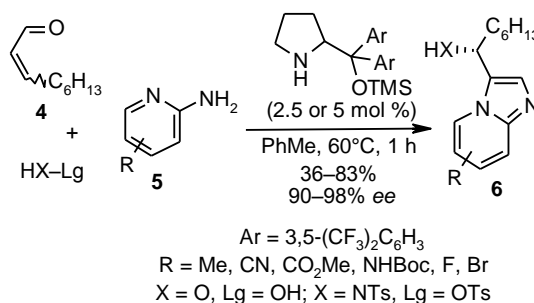
десятилетие произошел существенный прогресс в синтезе имидазо[1,2-*a*]пиридинов с использованием различных методов, таких как многокомпонентные реакции, тандемные последовательности, металло- и органокатализ.<sup>10</sup> Среди методов синтеза имидазо[1,2-*a*]пиридинов популярны реакции, в которых в качестве исходных веществ используются  $\alpha,\beta$ -непределённые альдегиды.

### Синтез имидазо[1,2-*a*]пиридинов из 2-алкеналей

В 2013 г. нами получен 3-гидрокси-2-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин (**3**) реакцией 2-алкоксипропеналей **1** с эквимолярным количеством 2-аминопиридина (**2**) в присутствии кислоты.<sup>11</sup> Механизм реакции основан на легком превращении 2-алкоксипропеналей в метилглиоксаль в результате гидролиза по Марковникову в кислой водной среде их винилокислородной группы.



Ергенсен с соавт. продемонстрировали возможность энантиоселективного получения гидроксиалкил- или аминоалкилзамещенных имидазопиридинов **6** органокаталитическим аннелированием 2-аминопиридинов **5** пропеналами **4**.<sup>12</sup>



**Наталья Афанасьевна Кейко** защитила кандидатскую (1965 г.) и докторскую диссертации (1985 г.) в Иркутском институте химии им. А. Е. Фаворского. В настоящее время профессор, ведущий ученый Иркутского института химии А. Е. Фаворского СО РАН. Круг научных интересов: синтез и свойства ненасыщенных карбонильных и гетероциклических соединений.



**Надежда Викторовна Вчисло** родилась в 1984 г. в Иркутске, Россия. В 2012 г. в Иркутском институте химии А. Е. Фаворского СО РАН защитила кандидатскую диссертацию, написанную под руководством профессора, д. х. н. Натальи Кейко. Область научных интересов: синтез гетероциклов из  $\alpha,\beta$ -алкеналей.

Синтез имидазо[1,2-*a*]пиридинов из 2-алкиналей

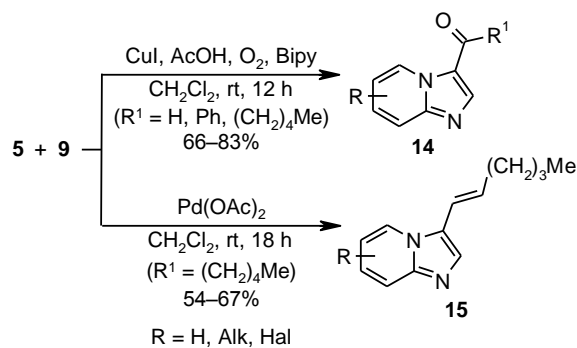
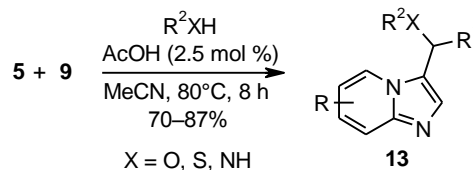
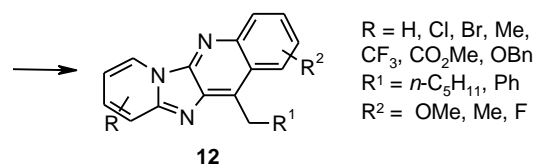
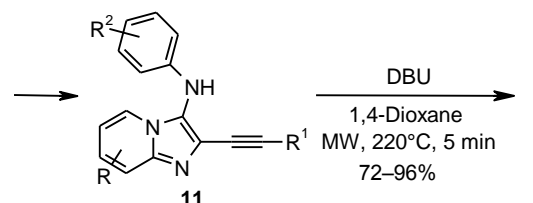
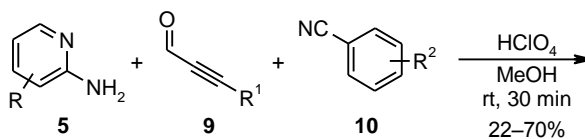
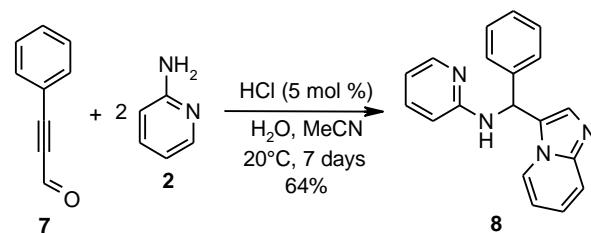
В 2008 г. Медведевой с соавт. было показано, что кислотнo-катализируемая (5 моль. % HCl) реакция фенилпропиналя (7) с 2 экв. 2-аминопиридина (2) в ацетонитриле при комнатной температуре в течение 7 сут приводит к продукту каскадной самосборки – 3-[(2-пиридиламино)(фенил)метил]имидазо[1,2-*a*]пиридину (8) с выходом 64%.<sup>13</sup>

Среди трехкомпонентных методов синтеза имидазо[1,2-*a*]пиридинов следует отметить реакцию 2-аминопиридина 5, алкиналей 9 и ароматических изоцианидов 10 в присутствии хлорной кислоты.<sup>14</sup> В этой работе продемонстрирована также возможность дальнейшей внутримолекулярной циклизации имидазо[1,2-*a*]пиридинов 11 под действием 1,8-диазабисцикло[5.4.0]ундец-7-ена (DBU) в соответствующие полициклы 12. В продолжение своих работ в 2015 г. эти авторы расширили ряд 3-аминоимидазо[1,2-*a*]пиридинов в результате использования в упомянутой реакции *трет*-бутилизотиоцианида вместо ароматических изоцианидов 10.<sup>15</sup> Выходы продуктов при этом составили 30–80%.

Еще одним примером использования пропиналей для синтеза имидазо[1,2-*a*]пиридинов является трехкомпонентная реакция между алкиналями 9, замещенными 2-аминопиридинами 5 и спиртом, амином или тиолом. Так, в ацетонитриле при 80 °С в присутствии 2.5 моль. % уксусной кислоты в качестве катализатора в течение 8 ч получены целевые продукты 13 с выходами 70–87%.<sup>16</sup>

Недавно предложенное использование микроволнового облучения позволило значительно сократить (в 16–30 раз) продолжительность аналогичной реакции. Так, под действием микроволнового облучения в присутствии 2 моль. % трифторуксусной кислоты при 130 °С в ДМФА реакция протекает за 30 мин,<sup>17</sup> а в присутствии 5 моль. % толуолсульфокислоты при 100 °С без растворителя – за 15 мин.<sup>18</sup> Данный метод позволил повысить выходы целевых имидазо[1,2-*a*]пиридинов (81–92% и 76–89% соответственно).

Кислоты Льюиса (Pd(OAc)<sub>2</sub>, CuI) успешно применялись для синтеза имидазо[1,2-*a*]пиридинов 14 и 15 в двухкомпонентной реакции ряда ароматических и алифатических алкиналей 9 с замещенными 2-аминопиридинами 5.<sup>19</sup> Аналогичные результаты показаны при использовании в качестве катализатора комплекса Ph<sub>3</sub>PAu–AgSbF<sub>6</sub>.<sup>20</sup> Согласно приведенным данным, металлокатализируемый синтез функционализированных имидазо[1,2-*a*]пиридинов 14 осуществляется окислением металлокарбенового комплекса кислородом воздуха.



## Список литературы

1. (a) Trabanco, A. A.; Tresadem, G.; Macdonald, G. J.; Vega, J. A.; de Lucas, A. I.; Matesanz, E.; García, A.; Linares, M. L.; Alonso de Diego, S. A.; Alonso, J. M.; Oehlich, D.; Ahnaou, A.; Drinkenburg, W.; Mackie, C.; Andrés, J. I.; Lavreysen, H.; Cid, J. M. *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 2688. (b) Stec, M. M.;

Andrews, K. L.; Bo, Y.; Caenepeel, S.; Liao, H.; McCarter, J.; Mullady, E. L.; Miguel, T. S.; Subramanian, R.; Tamayo, N.; Whittington, D. A.; Wang, L.; Wu, T.; Zalameda, L. P.; Zhang, N.; Hughes, P. E.; Norman, M. H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2015**, *25*, 4136. (c) El-Sayed, W. M.; Hussin, W. A.; Al-Faiyz, Y. S.; Ismail, M. A. *Eur. J. Pharmacol.* **2013**, *715*, 212. (d) Kim, Y. B.; Kang, C. W.; Ranatunga, S.; Yang, H.;

- Sebti, S. M.; Del Valle, J. R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, 24, 4650. (e) E. Suloeva, E.; Yure, M.; Gudriniece, E. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1999**, 35, 1121. [*Химия гетероцикл. соединений* **1999**, 1299.]
- (a) Bode, M. L.; Gravestock, D.; Moleele, S. S.; van der Westhuyzen, C. W.; Pelly, S. C.; Steenkamp, P. A.; Hoppe, H. C.; Khan, T.; Nkabinde, L. A. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, 19, 4227. (b) Hamdouchi, C.; de Blas, J.; del Prado, M.; Gruber, J.; Heinz, B. A.; Vance, L. *J. Med. Chem.* **1999**, 42, 50.
  - (a) Suzuki, H.; Utsunomiya, I.; Shudo, K.; Fujimura, T.; Tsuji, M.; Kato, I.; Aoki, T.; Ino, A.; Iwaki, T. *ACS Med. Chem. Lett.* **2013**, 4, 1074. (b) Shukla, N. M.; Salunke, D. B.; Yoo, E.; Mutz, C. A.; Balakrishna, R.; David, S. A. *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, 20, 5850.
  - (a) Gladysz, R.; Adriaenssens, Y.; De Winter, H.; Joossens, J.; Lambeir, A.-M.; Augustyns, K.; Van der Veken, P. *J. Med. Chem.* **2015**, 58, 9238. (b) Sato, Y.; Onozaki, Y.; Sugimoto, T.; Kurihara, H.; Kamijo, K.; Kadowaki, C.; Tsujino, T.; Watanabe, A.; Otsuki, S.; Mitsuya, M.; Iida, M.; Haze, K.; Machida, T.; Nakatsuru, Y.; Komatani, H.; Kotani, H.; Iwasawa, Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, 19, 4673. (c) Baviskar, A.; Madaan, C.; Preet, R.; Mohapatra, P.; Jain, V.; Agarwal, A.; Guchhait, S. K.; Kundu, C. N.; Banerjee, U. C.; Bharatam, P. V. *J. Med. Chem.* **2011**, 54, 5013.
  - Ismail, M. A.; Arafā, R. K.; Wenzler, T.; Brun, R.; Tanious, F. A.; Wilson, W. D.; Boykin, D. W. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, 16, 683.
  - Rupert, K. C.; Henry, J. R.; Dodd, J. H.; Wadsworth, S. A.; Cavender, D. E.; Olini, G. C.; Fahmy, B.; Siekierka, J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, 13, 347.
  - Ulloora, S.; Shabaraya, R.; Aamir, S.; Adhikari, A. V. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, 23, 1502.
  - López-Martínez, M.; Salgado-Zamora, H.; Campos-Aldrete, M. E.; Trujillo-Ferrara, J. G.; Correa-Basurto, J.; Mexica-Ochoa, C. *Med. Chem. Res.* **2012**, 21, 415.
  - Li, L.; Li, Z.; Liu, M.; Shen, W.; Wang, B.; Guo, H.; Lu, Y. *Molecules* **2016**, 21, 49.
  - (a) Pericherla, K.; Kaswan, P.; Pandey, K.; Kumar, A. *Synthesis* **2015**, 47, 887. (b) Kumar Bagdi, A.; Santra, S.; Monir, K.; Hajra, A. *Chem. Commun.* **2015**, 51, 1555.
  - Keiko, N. A.; Vchislo, N. V.; Larina, L. I. *Russ. J. Org. Chem.* **2013**, 49, 428. [*Журн. орган. химии* **2013**, 49, 440.]
  - Albrecht, L.; Albrecht, A.; Ransborg, L. K.; Jørgensen, K. A. *Chem. Sci.* **2011**, 2, 1273.
  - Mareev, A. V.; Medvedeva, A. S.; Mitroshina, I. V.; Afonin, A. V.; Ushakov, I. A.; Romanenko, G. V.; Tret'yakov, E. V. *Russ. J. Org. Chem.* **2008**, 44, 1718. [*Журн. орган. химии* **2008**, 44, 1738.]
  - Arnould, M.; Hiebel, M.-A.; Massip, S.; Léger, J.-M.; Jarry, C.; Berteina-Raboin, S.; Guillaumet, G. *Chem.–Eur. J.* **2013**, 19, 12249.
  - Tber, Z.; Hiebel, M.-A.; El Hakmaoui, A.; Akssira, M.; Guillaumet, G.; Berteina-Raboin, S. *J. Org. Chem.* **2015**, 80, 6564.
  - Cao, H.; Liu, X.; Zhao, L.; Cen, J.; Lin, J.; Zhu, Q.; Fu, M. *Org. Lett.* **2014**, 16, 146.
  - Zhan, H.; Cao, H.; Qiu, H.; Li, N.; Chen, L.; Liu, J.; Cai, H.; Tan, J. *RSC Adv.* **2015**, 5, 32205.
  - Zhang, H.; Jiang, L. *Tetrahedron Lett.* **2015**, 56, 2777.
  - Cao, H.; Liu, X.; Liao, J.; Huang, J.; Qiu, H.; Chen, Q.; Chen, Y. *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 11209.
  - Zhan, H.; Zhao, L.; Liao, J.; Li, N.; Chen, Q.; Qiu, S.; Cao, H. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, 357, 46.