

Синтез и галогенирование 2-метилимидазо[1,2-*a*]пиридина. Антимикробная активность бромида 3-бром-2-метил- 1*H*-имидазо[1,2-*a*]пиридиния

Елена В. Калита^{1,2*}, Дмитрий Г. Ким¹, Елизавета М. Крынина¹, Владимир В. Шарутин¹,
Нина М. Шлепотина³, Олег Л. Колесников³, Юлия С. Шишкова³, Маргарита В. Пешикова³

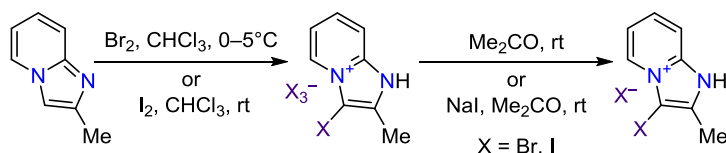
¹ Южно-Уральский государственный университет (национальный исследовательский университет),
пр. Ленина, 76, Челябинск 454080, Россия; e-mail: berdrik_lena@mail.ru

² Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет),
Институтский пер., 9, Долгопрудный 141701, Московская обл., Россия

³ Южно-Уральский государственный медицинский университет
Министерства здравоохранения РФ,
ул. Воровского, 64, Челябинск 454092, Россия

Поступило 14.02.2022

Принято после доработки 21.03.2022



Производные имидазо[1,2-*a*]пиридина обладают широким спектром биологической активности. Бромиды 2-амино-1-пропаргил-пиридиния и 2-амино-1-(2-бромаллил)пиридиния, структуры которых были установлены методом РСА, взаимодействуют с метилатом натрия с образованием 2-метилимидазо[1,2-*a*]пиридина. 2-Метилимидазо[1,2-*a*]пиридин взаимодействует с бромом и иодом с образованием тригалогенидов 3-галоген-2-метил-1*H*-имидазо[1,2-*a*]пиридиния, строение которых подтверждено методом РСА. Галогениды 3-галоген-2-метил-1*H*-имидазо[1,2-*a*]пиридиния были получены из соответствующих тригалогенидов. Бромид 3-бром-2-метил-1*H*-имидазо[1,2-*a*]пиридиния проявляет антимикробные свойства в отношении *Staphylococcus aureus* в концентрациях 2700 и 675 мкг/мл.

Ключевые слова: 2-аминопиридин, 2-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин, тригалогениды и галогениды 3-галоген-2-метил-1*H*-имидазо[1,2-*a*]пиридиния, алкилирование, антимикробная активность, галогенирование.

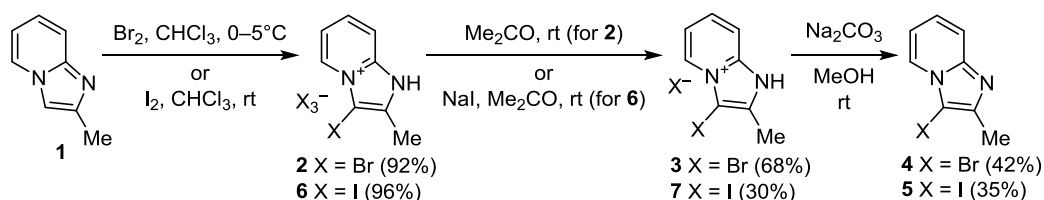
Производные 2-аминопиридина и имидазо[1,2-*a*]пиридина (1-азаиндолизина) обладают широким спектром биологической активности: противоопухолевой,^{1,2} гипогликемической,² противовирусной,^{1,3–5} антибактериальной,^{1,4,5} противогрибковой,⁴ противовоспалительной,^{1,2,4,5} жаропонижающей,² анальгетической,^{1,2} иммуномодулирующей,⁴ седативной.⁶ Они также используются в качестве светочувствительных красителей,² оптических носителей информации,² пестицидов² и фунгицидов.⁴ Фрагмент имидазо[1,2-*a*]пиридина входит в структуру многих фармацевтических препаратов, таких как золимидин (противоязвенное лекарство), золпидем (лекарство от бессонницы и нарушений в работе головного мозга), сарипидем (седативное и анксиолитическое средство).^{5,6} Производные имидазо[1,2-*a*]пиридина используются как флуоресцентные зонды для определения ионов ртути и железа *in vitro* и *in vivo*.^{7,8}

Целью настоящей работы является исследование взаимодействия 2-метилимидазо[1,2-*a*]пиридина с молекулярным бромом и иодом, а также исследование антимикробного действия бромида 3-бром-2-метил-1*H*-имидазо[1,2-*a*]пиридиния в отношении *Staphylococcus aureus*.

Нами найдено, что взаимодействие 2-метилимидазо[1,2-*a*]пиридина (1) с Br₂ в CHCl₃ протекает с замещением атома водорода при атоме С-3 и образованием трибромида 3-бром-2-метил-1*H*-имидазо[1,2-*a*]пиридиния (2) (схема 1), структура которого доказана методом РСА (рис. 1). Согласно данным РСА трибромида 2, катион 3-бром-2-метил-1*H*-имидазо[1,2-*a*]пиридиния имеет почти плоскую структуру и находится в одной плоскости с трибромид-анионом (рис. 1).

Трибромид 2 при обработке Me₂CO превращается в бромид 3-бром-2-метил-1*H*-имидазо[1,2-*a*]пиридиния (3)

Схема 1



(схема 1). При взаимодействии бромида **3** с Na_2CO_3 в MeOH образуется 3-бром-2-метилимидазо[1,2-*a*]-пиридин (**4**) (схема 1), строение которого подтверждено ГХ–МС, спектроскопией ЯМР ^1H и ^{13}C . В спектрах ЯМР ^1H бромидов **2** и **3** наблюдается исчезновение сигнала протона (7.67 м. д.) при атоме С-3 имидазольного цикла.

В масс-спектре соединения **4** максимальными являются пики с m/z 212 и 210, соответствующие молекулярному иону $[\text{M}]^+$. Пик с m/z 131 и интенсивностью 91% свидетельствует об элиминировании атома брома. В спектре ЯМР ^1H соединения **4**, по сравнению со спектрами бромидов **2**, **3**, наблюдается смещение сигналов протонов в сильное поле ($\Delta\delta = 0.2\text{--}0.7$ м. д.) из-за отсутствия заряда на атоме азота.

Соединение **4** ранее было получено бромированием имидазопиридина **1** под действием NaBrO_2 в AcOH ,⁹ трибромидом пиридиния,¹⁰ *N*-бромсукцинимидом,¹¹ а также фотокаталитическим бромированием SBr_4 в ДМСО в присутствии $\text{Ir}(\text{ppy})_2(\text{dtbbpy})\text{PF}_6$.¹² Данные спектра ЯМР ^1H соединения **4**, полученного нами, полностью совпадают с данными спектра ЯМР ^1H имидазо[1,2-*a*]пиридина, полученного ранее.^{9,10,12} Спектры ЯМР ^1H основания **4**, бромидов **2** и **3** практически совпадают, однако протоны пиридинового цикла бромидов **2** и **3** смещены в слабое поле из-за наличия положительного заряда на атоме азота.

В работах^{13,14} иодирование соединения **1** *N*-иодсукцинимидом привело к 3-иод-2-метилимидазо[1,2-*a*]пиридину (**5**). Соединение **5** было также получено электрохимическим иодированием имидазопиридина **1** с помощью NaI в MeCN .¹⁵ Мы обнаружили, что 2-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин (**1**) взаимодействует с молекулярным иодом в CHCl_3 с образованием трииодида 3-иод-2-метил-1*H*-имидазо[1,2-*a*]пиридиния (**6**) (схема 1). Высокая реакционная способность 2-метилимидазо[1,2-*a*]пиридина (**1**), по-видимому, обусловлена положительным индуктивным эффектом и гиперконъюгацией метильной группы. При взаимодействии с NaI в ацетоне трииодид **6** образует иодид 3-иод-2-метил-1*H*-имидазо[1,2-*a*]пиридиния (**7**). Реакция иодида **7** с Na_2CO_3 в MeOH приводит к 3-иод-2-метилимидазо[1,2-*a*]пиридину (**5**) (схема 1). Трииодид **6** также образуется при одnoreакторном синтезе из бромида 2-амино-1-пропаргилпиридиния (**8**). При этом MeONa в MeOH взаимодействует с соединением **8**, а затем к реакционной смеси добавляют I_2 .

Строение трииодида 3-иод-2-метил-1*H*-имидазо[1,2-*a*]пиридиния (**6**) подтверждено методом РСА (рис. 2). Элементарная ячейка содержит один трииодид-анион и две кристаллографически независимые половины катиона

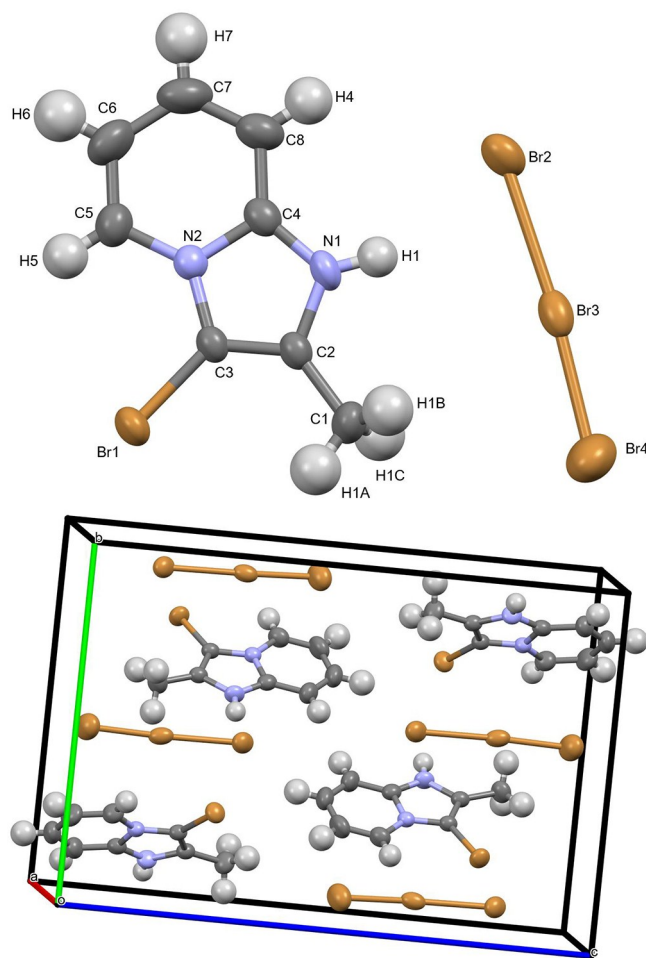
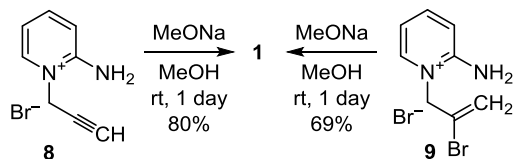


Рисунок 1. Молекулярная структура трибромид-3-бром-2-метил-1*H*-имидазо[1,2-*a*]пиридиния (**2**) в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью и фрагмент кристаллической упаковки по данным РСА.

3-иод-2-метил-1*H*-имидазо[1,2-*a*]пиридиния. По данным РСА, катион 3-иод-2-метил-1*H*-имидазо[1,2-*a*]пиридиния имеет почти плоскую структуру (рис. 2).

Исходный 2-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин (**1**) получен нами взаимодействием MeONa с бромидом 2-амино-1-пропаргилпиридиния (**8**) и впервые – с бромидом 2-амино-1-(2-бромаллил)пиридиния (**9**) в MeOH (схема 2).

Схема 2



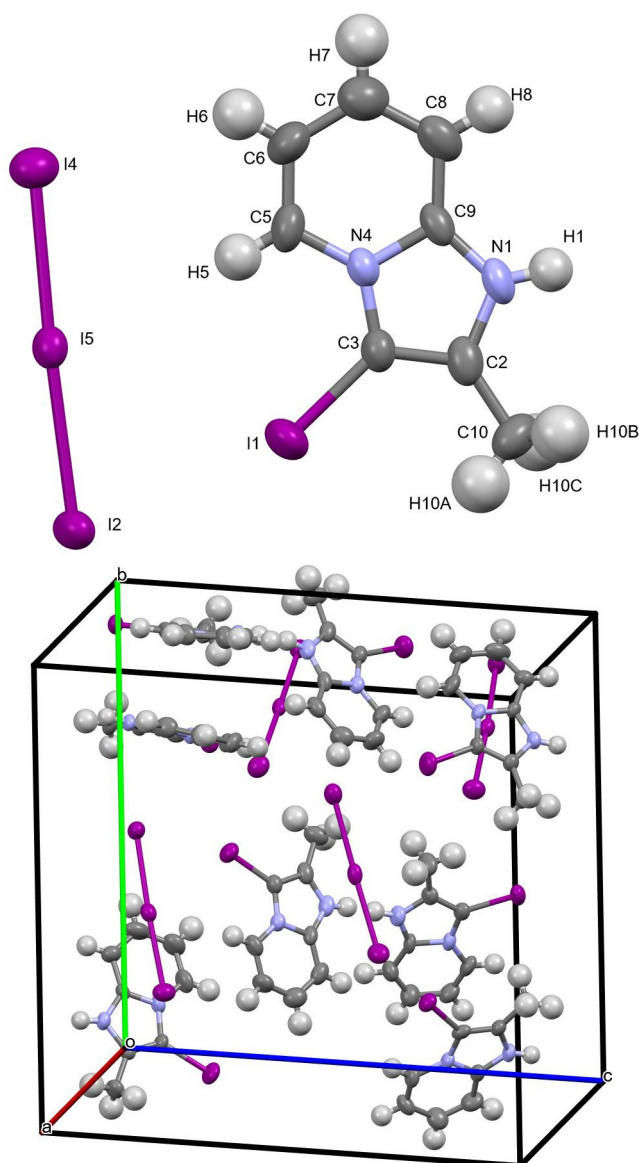


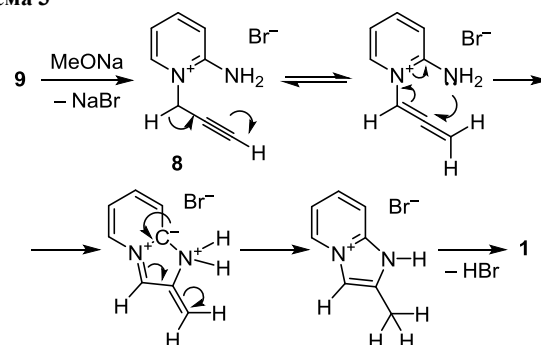
Рисунок 2. Молекулярная структура триодида 3-иод-2-метил-1*H*-имидазо[1,2-*a*]пиридиния (**6**) в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью и фрагмент кристаллической упаковки по данным PCA.

Соединение **1** было получено ранее из бромида **8** взаимодействием с NaOH⁶ или в условиях реакции Соногаширы^{3,11} и взаимодействием 2-аминопиридина (**10**) с Me₂CO в EtOH с CeCl₃·7H₂O/NaI в атмосфере кислорода.¹⁶ Другой метод основан на взаимодействии 2-аминопиридина (**10**) с бромацетоном или хлор-ацетоном в смеси EtOH–диоксан.¹⁷

Мы предполагаем, что имидазопиридин **1** образуется из бромида **9** под действием MeONa (схема 3). Изначально при действии на бромалкен **9** сильного основания образуется алкин **8**,¹⁸ который претерпевает ацетилен-алленовую перегруппировку, последующую циклизацию по механизму Назарова и таутомеризацию.⁶

Строение соединения **1** подтверждено спектроскопией ЯМР ¹H, ¹³C и ГХ–МС. В спектре ЯМР ¹H соединения **1**, в отличие от литературных данных,

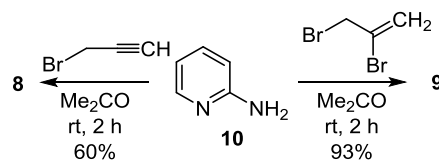
Схема 3



сигналы протонов пиридинового цикла находятся в области 6.81–8.44 м. д. (в работе³ четырехпротонный мультиплет находится в диапазоне 7.03–7.59 м. д.). Сигнал протонов метильной группы представляет собой синглет при 2.33 м. д. (при 1.21 м. д. в работе³), а протон Н-3 имидазольного цикла проявляется в виде синглета при 7.67 м. д. (при 8.29 м. д. в работе³). В масс-спектре метилимидазопиридина **1** максимальный пик с *m/z* 131 (100%) соответствует отщеплению атома водорода.

Бромиды 2-амино-1-пропаргилпиридиния (**8**) и 2-амино-1-(2-бромаллил)пиридиния (**9**) были получены взаимодействием 2-аминопиридина (**10**) с пропаргилбромидом и 2,3-дибромпропеном соответственно (схема 4).¹⁹

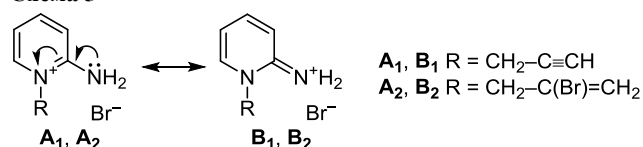
Схема 4



Бромид 2-амино-1-пропаргилпиридиния (**8**) был ранее получен с выходом 80% взаимодействием 2-аминопиридина **10** с пропаргилбромидом в EtOH.³ Нами впервые исследована структура бромидов **8** и **9** методом PCA (рис. 3, 4).

Соединение **8** теоретически может существовать в форме бромида 2-амино-1-пропаргилпиридиния **A**₁ или бромида 1-пропаргил-2-пиридин-2(1*H*)-иминия **B**₁. Точно так же соединение **9** может существовать в форме бромида 1-(2-бромаллил)-2-аминопиридиния **A**₂ или бромида 1-(2-бромаллил)-2-пиридин-2(1*H*)-иминия **B**₂. Структуры солей **8** и **9** ближе к иминиевой форме **B**, о чем свидетельствует длина связи C=N 1.319(1) Å для бромида **8** и 1.331(1) Å для бромида **9** (схема 5).

Схема 5



Согласно данным PCA, соединения **8** и **9** кристаллизуются в виде бромидов состава Het^+Br^- . Общий вид и нумерация атомов соединения, принятая в структур-

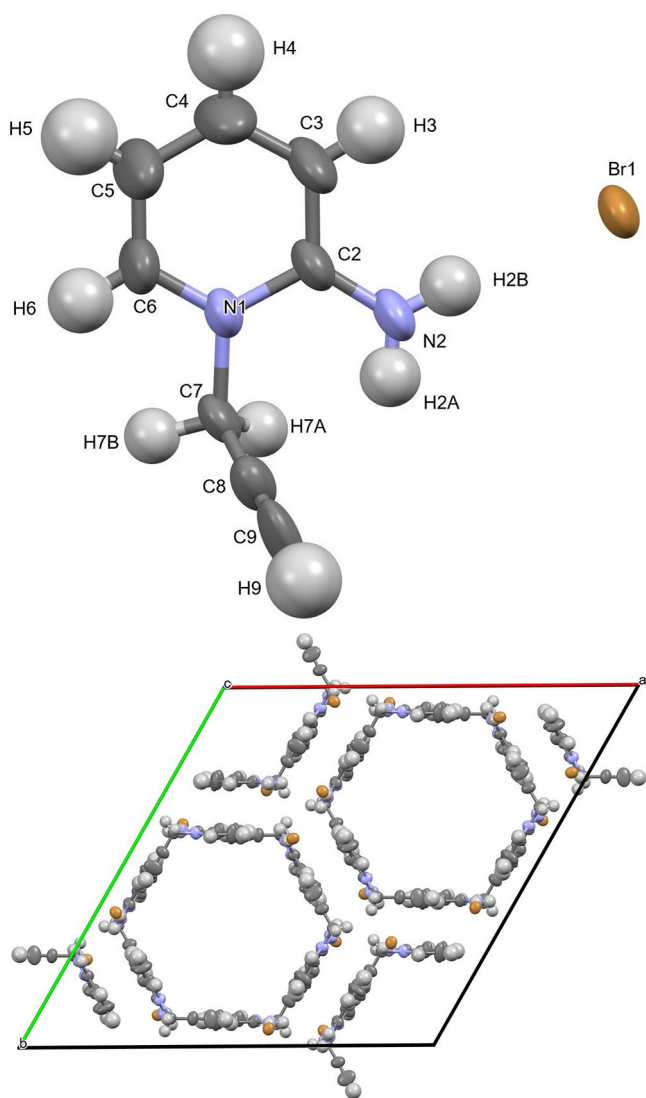


Рисунок 3. Молекулярная структура бромида 2-амино-1-пропаргилпиридиния (**8**) в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью и фрагмент кристаллической упаковки по данным PCA.

ном эксперименте, показаны на рис. 3 и 4 на примере одной из молекул. Согласно полученным данным, длины связей и валентные углы соединений близки к стандартным значениям, а наблюдаемые отклонения вполне ожидаемы и объяснимы. В частности, делокализация заряда гетероцикла значительно укорачивает связь C–NH₂ до 1.32(1)–1.33(1) Å. Это значение длины связи меньше, чем у связей C(1)–N(1) и C(5)–N(1) (1.36(1) и 1.39(1) Å соответственно). Это различие, а также плоская геометрия группы C(Ar)–NH₂ указывают на то, что катион преимущественно находится в иминиевой форме C=NH₂⁺.²⁰

Строение бромидов **8** и **9** также подтверждено данными спектроскопии ЯМР ¹H и ¹³C. В спектре ЯМР ¹H бромида **8** сигнал протона пропаргильной группы при тройной связи проявляется в виде триплета при 3.84 м. д. из-за дальнего взаимодействия с протонами группы NCH₂, которые проявляются в виде дублета при 5.11 м. д. Однако в работе³ протон пропаргильной группы

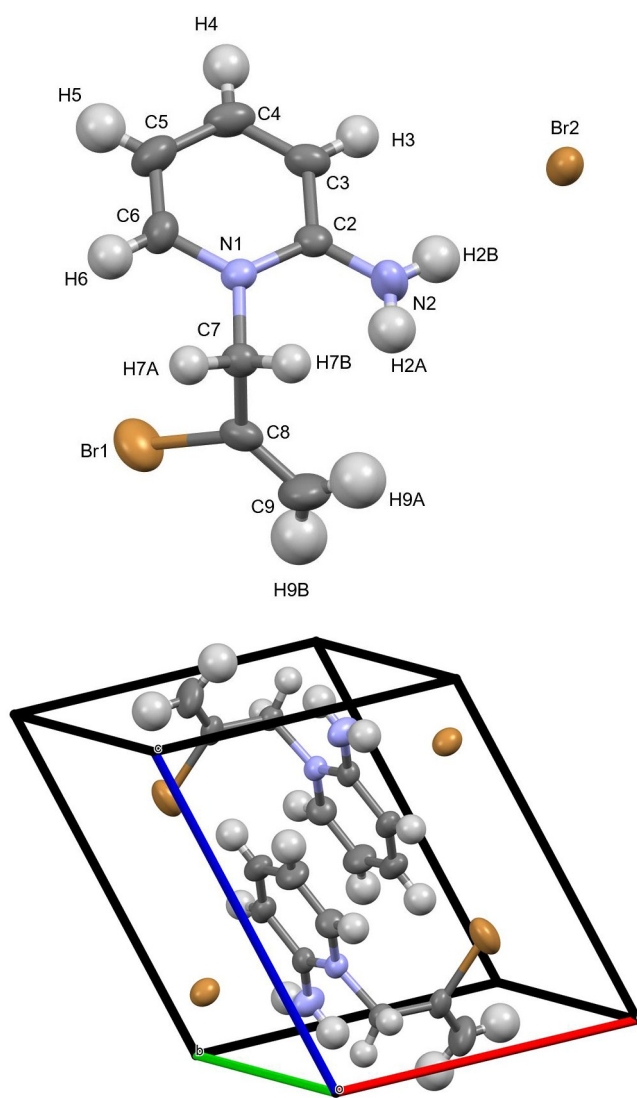


Рисунок 4. Молекулярная структура бромида 2-амино-1-(2-бромаллил)пиридиния (**9**) в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью и фрагмент кристаллической упаковки по данным PCA.

проявляется как синглет при 3.85 м. д. В спектре ЯМР ¹H соединения **9** все сигналы смещены в слабое поле, по сравнению с сигналами в спектре бромида 1-аллил-2-аминопиридиния,¹⁹ из-за наличия в молекуле электроноакцепторного атома брома.

Бромид **9** исследовали методом масс-спектрометрии путем прямого ввода пробы в ионный источник. Мы предполагаем, что 1-(2-бромаллил)-2-аминопиридин образуется в результате отщепления молекулы HBr. Масс-спектр имина характеризуется наличием пиков молекулярного иона [M]⁺ с *m/z* 212 и 214, содержащего бром, а также пиков элиминирования бром-радикала [M–Br]⁺ с *m/z* 133 (образование 1-пропаргил-2-иминопиридина) и молекулы бромводорода [M–HBr]⁺ с *m/z* 132.

Учитывая устойчивость микроорганизмов к существующим противомикробным соединениям, создание новых гетероциклических соединений с антибактериальной активностью имеет особое значение. В работе²¹ антибактериальный эффект в отношении

некоторых грамотрицательных микроорганизмов выявлен у ряда ароилгидразонов, содержащих две фармакофорные группы: арилтиазол и изоникотиноилгидразид. В то же время ингибирующие свойства в отношении *Staphylococcus aureus* (штамм ATCC 9144) выявлены только у одного из шести протестированных соединений.²¹ В работе²² ингибирующий эффект против бактерий *Staphylococcus aureus* был обнаружен у некоторых 1,3,5-тризамещенных солей пиридиния с изменением минимальной ингибирующей концентрации от 16 до более 256 мкг/мл. Инфекции, вызываемые золотистым стафилококком, имеют большое значение для клинической практики. Этот микроорганизм относится к так называемой группе ESCAPE и может проявлять выраженную устойчивость к противомикробным препаратам, например в случае MRSA (метициллин-резистентного золотистого стафилококка).^{23,24} По данным работы,²⁴ доля *Staphylococcus aureus* в этиологической структуре внутрибольничных хирургических инфекций составляет 34.98%.

Настоящее исследование показывает, что бромид 3-бром-2-метил-1*H*-имидазо[1,2-*a*]пиридиния (**3**) в концентрациях 2700 и 675 мкг/мл подавляет рост *Staphylococcus aureus* (табл. 1). Бактерицидный индекс (ИБ) составил 95 и 71% соответственно. Кроме того, было показано, что это соединение в концентрации 1000 мкг/мл проявляет антимикробные свойства в отношении *Escherichia coli*.²⁵ Эти факты открывают перспективы для дальнейшего изучения антибактериальной активности бромида **3**.

Ранее сообщалось об отсутствии статистически значимого антибактериального действия у другого производного пиридиния – бромида 1-аллил-2-аминопиридиния, в концентрации 62500 мкг/мл против штамма *Escherichia coli* M-17 (препарат Колибактерин).²⁶

Таким образом, бромиды 2-амино-1-пропаргилпиридиния и 2-амино-1-(2-бромаллил)пиридиния, структуры которых были определены методом РСА, взаимодействуют с метилатом натрия с образованием 2-метилимидазо[1,2-*a*]пиридина. 2-Метилимидазо[1,2-*a*]пиридин взаимодействует с бромом и иодом с образованием тригалогенидов 3-галоген-2-метил-1*H*-имидазо[1,2-*a*]пиридиния, строение которых подтверждено данными

РСА. Соответствующие галогениды были получены из тригалогенидов. Бромид 3-бром-2-метил-1*H*-имидазо[1,2-*a*]пиридиния проявляет антимикробные свойства против *Staphylococcus aureus* в концентрациях 2700 и 675 мкг/мл.

Экспериментальная часть

ИК спектры зарегистрированы на приборе Shimadzu IRAffinity-1S в таблетках KBr. Спектры ЯМР ¹H и ¹³C зарегистрированы на приборе Bruker Avance-500 (500 и 126 МГц соответственно) в ДМСО-*d*₆, внутренний стандарт ТМС. Масс-спектры записаны на газовом хромато-масс-спектрометре GCMS-QP2010 Ultra Shimadzu, ионизация ЭУ (70 эВ), пики с интенсивностью менее 3% не рассматривались. Элементный анализ выполнен на СНН-анализаторе EA 1108 Carlo Erba Instruments. Температуры плавления определены на приборе для определения температуры плавления ПТП (М).

2-Метилимидазо[1,2-*a*]пиридин (1). К раствору 1 ммоль бромида 2-амино-1-пропаргилпиридиния (**8**) или 2-амино-1-(2-бромаллил)пиридиния (**9**) в 3 мл MeOH приливают раствор 46 мг (2 ммоль) Na в 2 мл MeOH и перемешивают. Через 1 сут отфильтровывают раствор от NaBr, отгоняют MeOH, остаток экстрагируют CH₂Cl₂ (3 × 3 мл), фильтруют и упаривают. Выход 106 мг (80%, из бромида **8**), 191 мг (69%, из бромида **9**) (выход 66%, т. пл. 280–281°C³), масло вишневого цвета. ИК спектр, ν, см⁻¹: 2957, 2926, 2371, 2345, 2313, 1636, 1597, 1570, 1508 ν(C=N), 1474, 1437, 1420, 1387, 1354, 1327, 1308, 1279, 1240, 1146, 758 δ(C–H Ar). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 2.33 (3H, с, CH₃); 6.81 (1H, д. т, *J* = 6.7, *J* = 1.0, H-8); 7.15 (1H, д. д. д, *J* = 9.0, *J* = 6.7, *J* = 1.3, H-7); 7.42 (1H, д, *J* = 9.1, H-5); 7.67 (1H, с, H-3); 8.44 (1H, т. д, *J* = 6.8, *J* = 1.0, H-6). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 14.2 (CH₃); 109.8 (C-7); 111.3 (C-6); 115.9 (C-3); 123.8 (C-2); 126.3 (C-8); 142.2 (C-5); 144.1 (C-9). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.} %): 132 [M]⁺ (50), 131 [M–H]⁺ (100), 105 [M–NCH]⁺ (10), 104 (37), 94 [M–C₃H₂]⁺ (3), 93 (3), 92 (4), 82 (29), 81 (12), 80 (43), 79 [C₃H₃N]⁺ (64), 78 (38), 77 (14), 76 (4), 67 (13), 66 (16), 65 (11), 64 (4), 54 (17), 53 (10), 52 (34), 51 (19), 50 (7).

Трибромид 3-бром-2-метил-1*H*-имидазо[1,2-*a*]пиридиния (2). К раствору 132 мг (1 ммоль) 2-метилимидазо[1,2-*a*]пиридина (**1**) в 2 мл СНCl₃ при охлаждении и перемешивании прикапывают раствор 0.10 мл (2 ммоль) Br₂ в 3 мл СНCl₃. Через 24 ч выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают 3 мл СНCl₃ и сушат. Выход 416 мг (92%), оранжевые кристаллы, т. пл. 148–150°C (с разл). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3111 ν(C–H Ar), 1651, 1512, 1452 δ(CH₃), 1248, 1152, 1090, 922, 746 δ(C–H Ar), 683 ν(C–Br), 430. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 2.51 (3H, с, CH₃); 7.56 (1H, д. д. д, *J* = 6.8, *J* = 5.1, *J* = 3.1, H-6); 7.94–7.99 (2H, м, H-7, H-8); 8.72 (1H, д, *J* = 6.8, H-5). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 10.4 (CH₃); 97.8 (C-7); 112.2 (C-6); 117.6 (C-3); 133.0 (C-2); 133.1 (C-8); 133.2 (C-5); 139.5 (C-9). Найдено, %: C 21.23; H 1.82; N 6.18. C₈H₈Br₄N₂. Вычислено, %: C 21.27; H 1.78; N 6.20.

Таблица 1. Антибактериальная активность бромида **3** в отношении *Staphylococcus aureus* (содержание КОЕ/мл ($n \times 10^3$) в опытах и контроле)*

Контроль		Опыт 1**		Опыт 2***	
$n (\times 10^3)$	$n (\times 10^3)$	ИБ	$n (\times 10^3)$	ИБ	
3.31	0.27		1.16		
5.47	0.24		1.16		
4.21	0.15	95%	1.19		71%
3.98	0.16		0.93		
3.36	0.18		1.13		
Me = 3.98	Me = 0.18		Me = 1.16		

* Достоверность различий $p = 0.004$.

** Опыт 1: концентрация соединения **3** – 2700 мкг/мл.

*** Опыт 2: концентрация соединения **3** – 675 мкг/мл.

Бромид 3-бром-2-метил-1*H*-имидазо[1,2-*a*]пиридиния (3). К 226 мг (0.5 ммоль) трибромида **2** приливают 3 мл Me₂CO и перемешивают смесь в течение 5 мин. Образующийся бромид **3** отфильтровывают, промывают 2 мл Me₂CO и сушат. Выход 199 мг (68%), белый порошок, т. пл. 203–205°C (с разл.). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1651 δ (N–H), 1597, 1555, 1520, 1452, 1431, 1398, 1383, 1346, 1288, 1248, 1152, 1092, 746 δ (N–H), 680 ν (C–Br). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 2.61 (3H, с, CH₃); 7.63 (1H, т, *J* = 6.9, H-6); 7.95 (1H, д, *J* = 9.0, H-8); 8.01–8.09 (1H, м, H-7); 8.72 (1H, д, *J* = 6.9, H-7). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 10.5 (CH₃); 97.9 (C-7); 112.2 (C-6); 117.6 (C-3); 133.0 (C-2); 133.2 (C-8); 139.5 (C-5). Найдено, %: С 32.87; Н 2.80; N 9.63. C₈H₈Br₂N₂. Вычислено, %: С 32.91; Н 2.76; N 9.59.

Получение 3-галоген-2-метилимидазо[1,2-*a*]пиридинов 4 и 5 (общая методика). К раствору 42 мг (0.4 ммоль) Na₂CO₃ в 2 мл MeOH приливают раствор 0.2 ммоль имидазо[1,2-*a*]пиридиния **3** или **7** в 2 мл MeOH. Раствор отфильтровывают и упаривают. Полученное масло экстрагируют CHCl₃ (3 × 3 мл), фильтруют и упаривают.

3-Бром-2-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин (4). Выход 18 мг (42%), белый порошок, т. пл. 55–57°C (т. пл. 57–59°C,¹⁰ масло,⁹ т. пл. 40°C,¹¹ т. пл. 50–53°C¹³). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1651 δ (N–H), 1597, 1555, 1520, 1452, 1431, 1398, 1383, 1346, 1288, 1248, 1152, 1092, 746 δ (N–H), 680 ν (C–Br). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 2.35 (3H, с, CH₃); 7.04 (1H, д, т, *J* = 6.8, *J* = 1.0, H-6); 7.31 (1H, д, д, д, *J* = 9.0, *J* = 6.8, *J* = 1.2, H-7); 7.54 (1H, д, *J* = 9.0, H-8); 8.25 (1H, д, *J* = 6.8, H-5). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 13.4 (CH₃); 92.4 (C-3); 113.0 (C-8); 116.4 (C-6); 124.1 (C-7); 124.8 (C-5); 141.1 (C-2); 144.5 (C-9). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 212 [M]⁺ (98), 211 (22), 210 [M]⁺ (100), 209 (15), 132 (9), 131 [M–Br]⁺ (91), 130 (4), 129 (3), 106 (10), 105 (46), 104 (6), 103 (4), 90 (21), 79 (6), 78 (63), 77 (7), 76 (6), 65 (5), 64 (6), 63 (9), 62 (3), 54 (6), 53 (3), 52 (14), 51 (30), 50 (7), 39 (10), 38 (5).

3-Иод-2-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин (5). Выход 18 мг (35%), светло-желтый порошок, т. пл. 80–82°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 2918 ν (C–H Ar), 2851 ν (CH₃), 1630, 1520, 1501, 1443 δ (CH₃), 1375, 1335, 1267, 1233, 1055, 989, 745 δ (C–H Ar), 729 δ (C–H Ar), 426 ν (C–I). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 2.38 (3H, с, CH₃); 7.01 (1H, т, *J* = 6.7, H-8); 7.26–7.31 (1H, м, H-6); 7.49 (1H, д, *J* = 8.9, H-7); 8.23 (1H, д, *J* = 6.8, H-5). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 14.7 (CH₃); 64.3 (C-7); 112.9 (C-6); 116.2 (C-3); 124.9 (C-2); 126.3 (C-8); 146.5 (C-5); 146.9 (C-9). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 259 [M]⁺ (38), 258 (100), 257 [M]⁺ (31), 131 [M–I]⁺ (24), 130 (3), 129 (7), 105 (13), 104 (3), 90 (18), 79 (3), 78 (28), 77 (5), 76 (3), 64 (3), 63 (5), 54 (5), 52 (7), 51 (17), 50 (3), 39 (6).

Триодид 3-иод-2-метил-1*H*-имидазо[1,2-*a*]пиридиния (6). К раствору 508 мг (2 ммоль) I₂ в 3 мл *i*-PrOH или CHCl₃ приливают раствор 132 мг (1 ммоль) 2-метилимидазо[1,2-*a*]пиридина (**1**) в 2 мл *i*-PrOH или CHCl₃. Через 24 ч отфильтровывают выпавшие кристаллы, промывают 3 мл CHCl₃ и сушат. Выход 259 мг (81%, *i*-PrOH), 326 мг (96%, CHCl₃), темно-фиолетовые кри-

сталлы, т. пл. 122–124°C (с разл.). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3173, 3144, 3109 ν (C–H Ar), 1649, 1585, 1518, 1454, 1437, 1387 δ (CH₃), 1350, 1288, 1244, 1152, 1076, 916, 872, 841, 752 δ (C–H Ar), 635, 613, 571 ν (C–I), 430. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 2.57 (3H, с, CH₃); 7.37 (1H, т, *J* = 6.8, H-6); 7.69 (1H, д, д, *J* = 19.1, *J* = 10.2, H-7); 7.77 (1H, д, *J* = 9.0, H-8); 8.50 (1H, д, *J* = 6.9, H-5). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 12.0 (CH₃); 70.9 (C-7); 112.1 (C-6); 117.6 (C-3); 129.2 (C-2); 133.3 (C-8); 138.0 (C-5); 141.1 (C-9). Найдено, %: С 15.05; Н 1.29; N 4.34. C₈H₈I₄N₂. Вычислено, %: С 15.02; Н 1.26; N 4.38.

Иодид 3-иод-2-метил-1*H*-имидазо[1,2-*a*]пиридиния (7). К раствору 226 мг (0.5 ммоль) трииодида **6** в 2 мл Me₂CO добавляют раствор 186 мг (1 ммоль) NaI·2H₂O в 2 мл Me₂CO. Через 24 ч иодид **7** отфильтровывают, промывают 3 мл Me₂CO и сушат. Выход 58 мг (30%), светло-желтый порошок, т. пл. 157–159°C (с разл.). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3265, 2887, 1647, 1516, 1491, 1385, 1341, 1275, 1234, 1148, 1063, 748, 671, 626, 592. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 2.40 (3H, с, CH₃); 7.10 (1H, т, *J* = 7.8, H-6); 7.41 (1H, т, *J* = 7.5, H-7); 7.57 (1H, д, *J* = 8.7, H-8); 8.31 (1H, д, *J* = 6.7, H-5). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 14.3 (CH₃); 113.8 (C-7); 116.2 (C-6); 125.5 (C-3); 126.6 (C-2); 145.0 (C-8); 145.9 (C-5). Найдено, %: С 24.86; Н 2.12; N 7.23. C₈H₈I₂N₂. Вычислено, %: С 24.89; Н 2.09; N 7.26.

Бромид 2-амино-1-(проп-2-ин-1-ил)пиридиния (8) получают по литературной методике.¹⁹ Выход 1.28 г (60%), бесцветные кристаллы, т. пл. 168–170°C (т. пл. 168–169°C³). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3287, 3195 ν (NH₂), 3103 ν (NH₂), 2122 ν (C≡CH), 1665, 1634, 1585 δ (NH₂), 1558, 1521, 1489, 1464, 1445, 1398, 1364, 1331, 1221, 1163, 1146, 1032, 868, 772 δ (NH₂), 737, 710, 673, 621, 501, 426. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 3.84 (1H, т, *J* = 2.5, C≡CH); 5.11 (2H, д, *J* = 2.5, CH₂); 6.96 (1H, д, т, *J* = 6.9, *J* = 1.3, H-5); 7.15 (1H, д, *J* = 8.9, H-3); 7.92 (1H, д, д, д, *J* = 8.7, *J* = 7.0, *J* = 1.5, H-4); 8.19 (1H, д, д, *J* = 6.7, *J* = 0.9, H-6); 8.69 (2H, уш. с, NH₂). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 42.9 (CH₂); 75.2 (C≡CH); 79.6 (C≡CH); 113.1 (C-3); 115.0 (C-4); 139.0 (C-5); 142.7 (C-2); 153.6 (C-6).

Бромид 2-амино-1-(2-бромпроп-2-ен-1-ил)пиридиния (9) получают по литературной методике.¹⁹ Выход 2.73 г (93%), светло-желтые кристаллы, т. пл. 197–200°C (т. пл. 197–200°C²⁰). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3321, 3258 ν (NH₂), 3080 ν (NH₂), 1659 ν (C=CH₂), 1636, 1582 δ (NH₂), 1526, 1456, 1398, 1387, 1348, 1331, 1215, 1163, 968, 939, 922, 754 δ (NH₂), 713, 692 ν (C–Br), 623, 592 ν (C–Br), 556, 519. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 5.24 (2H, с, NCH₂); 5.88 (1H, д, *J* = 2.8, C=CH₂); 6.13 (1H, с, C=CH₂); 6.98 (1H, д, т, *J* = 6.9, *J* = 1.3, H-5); 7.18 (1H, д, *J* = 8.9, H-3); 7.95 (1H, д, д, д, *J* = 8.6, *J* = 7.1, *J* = 1.4, H-4); 8.07 (1H, д, *J* = 6.7, H-6); 8.65 (2H, уш. с, NH₂). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 58.2 (NCH₂); 112.9 (CBr); 115.1 (C=CH₂); 122.9 (C-3); 123.2 (C-4); 140.1 (C-5); 142.9 (C-2); 154.0 (C-6). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 214 [M]⁺ (6), 212 [M]⁺ (6), 134 (41), 133 [M–Br]⁺ (100), 132 [M–HBr]⁺ (52), 131 [M–HBr–H]⁺ (34), 119 (4), 118 (19), 117 (7), 116 (18), 107 (11), 106 (12), 105 (17), 104 (8), 95 (8), 94 [M–C₃H₃Br]⁺ (26), 93 (13), 92 (12), 91 (3), 89 (3), 82 (36), 81 (16), 80

(46), 79 [C₃H₅N]⁺ (39), 78 (92), 77 (11), 76 (3), 68 (3), 67 (47), 66 (47), 65 (14), 64 (7), 63 (3), 54 (6), 52 (22), 51 (24), 50 (8). Найдено, %: С 32.65; Н 3.46; N 9.56. C₈H₁₀Br₂N₂. Вычислено, %: С 32.68; Н 3.43; N 9.53.

Рентгеноструктурный анализ соединений 2, 6, 8 и 9 проведен на автоматическом четырехкружном дифрактометре D8 Quest Bruker (MoK α -излучение, λ 0.71073 Å, графитовый монохроматор). Сбор, редактирование данных и уточнение параметров элементарной ячейки, а также учет поглощения проведены по программам SMART и SAINT-Plus.²⁷ Все расчеты по определению и уточнению структур выполнены по программам SHELXL/PC²⁸ и OLEX2.²⁹ Структуры определены прямым методом и уточнены МНК в анизотропном приближении для неводородных атомов.

Соединение 2. Кристаллы моноклинные, C₈H₈Br₄N₂, *M* 451.80 г/моль; *a* 6.183(9), *b* 11.807(15), *c* 17.25(5) Å; α 90.00, β 95.92(8), γ 90.00°; *V* 1253(4) Å³, $\rho_{\text{выч}}$ 2.396 г/см³; *Z* 4; пространственная группа *P*2₁/*c*. Всего собрано 14103 отражения, 2303 независимых отражения, μ 12.816 мм⁻¹. Окончательные значения факторов расходимости: *R*₁ 0.0971 и *wR*₂ 0.2080 (по всем отражениям), *R*₁ 0.0730 и *wR*₂ 0.1933 (по отражениям с $F^2 > 2\sigma(F^2)$). Полный набор рентгеноструктурных данных депонирован в Кембриджском банке структурных данных (депонент CCDC 1963459).

Соединение 6. Кристаллы моноклинные, C₈H₈I₄N₂, *M* 639.82 г/моль; *a* 7.726(4), *b* 18.048(6), *c* 17.155(5) Å; α 90.00, β 100.654(16), γ 90.00°; *V* 2350.9(15) Å³, $\rho_{\text{выч}}$ 2.540 г/см³; *Z* 4; пространственная группа *P*2₁. Всего собрано 91130 отражений, 17138 независимых отражений, μ 6.623 мм⁻¹. Окончательные значения факторов расходимости: *R*₁ 0.0732 и *wR*₂ 0.1393 (по всем отражениям), *R*₁ 0.0525 и *wR*₂ 0.1278 (по отражениям с $F^2 > 2\sigma(F^2)$). Полный набор рентгеноструктурных данных депонирован в Кембриджском банке структурных данных (депонент CCDC 1887710).

Соединение 8. Кристаллы тригональные, C₈H₉BrN₂, *M* 213.08 г/моль; *a* 26.29(3), *b* 26.289, *c* 9.727(10) Å; α 90.00, β 90.00, γ 120.00°; *V* 5822(9) Å³; $\rho_{\text{выч}}$ 0.365 г/см³; *Z* 6; пространственная группа *R* $\bar{3}$. Всего собрано 14870 отражений, 1567 независимых отражений, μ 7.673 мм⁻¹. Окончательные значения факторов расходимости: *R*₁ 0.0877 и *wR*₂ 0.1755 (по всем отражениям), *R*₁ 0.0635 и *wR*₂ 0.1646 (по отражениям с $F^2 > 2\sigma(F^2)$). Полный набор рентгеноструктурных данных депонирован в Кембриджском банке структурных данных (депонент CCDC 1974363).

Соединение 9. Кристаллы триклинные, C₈H₁₀Br₂N₂, *M* 294.00 г/моль; *a* 6.856(6), *b* 8.954(8), *c* 9.326(10) Å; α 100.41(6), β 106.71(4), γ 99.44(5)°; *V* 524.9(9) Å³; $\rho_{\text{выч}}$ 1.860 г/см³; *Z* 2; пространственная группа *P* $\bar{1}$. Всего собрано 28607 отражений, 5196 независимых отражений, μ 7.673 мм⁻¹. Окончательные значения факторов расходимости: *R*₁ 0.1600 и *wR*₂ 0.1964 (по всем отражениям), *R*₁ 0.1030 и *wR*₂ 0.1753 (по отражениям с $F^2 > 2\sigma(F^2)$). Полный набор рентгеноструктурных данных депонирован в Кембриджском банке структурных данных (депонент CCDC 1964597).

Исследование антибактериальной активности соединения 3 проведено с использованием эталонных микроорганизмов *Staphylococcus aureus* (штамм ATCC 6538) из государственной коллекции патогенных микроорганизмов Федерального государственного бюджетного учреждения "Научный центр экспертизы средств медицинского применения" Минздрава России и раствора бромида 3-бром-2-метил-1*H*-имидазо[1,2-*a*]пиридиния (**3**) в изотоническом растворе NaCl с исходной концентрацией 3000 мкг/мл. Взвесь суточной культуры бактерий приготовлена в 0.9% растворе NaCl, ее оптическая плотность – 2.50 при измерении с помощью денситометра, после чего получен ряд из 4 последовательных десятикратных разведений. Последнее из них использовано для проведения опыта. Из раствора соединения **3** в исходной концентрации 3000 мкг/мл приготовлено разведение в 750 мкг/мл. В опытные пробирки вносят по 0.2 мл взвеси эталонных микроорганизмов и по 1.8 мл раствора бромида **3** в соответствующей концентрации. С учетом соотношения вносимых в пробирки компонентов (суспензия бактерий и раствор соединения) получают 2 опытные группы: пробирки с растворами тестируемого соединения **3** в концентрациях 2700 (опыт 1) и 675 мкг/мл (опыт 2). В контрольную пробирку вносят 0.2 мл суспензии бактерий и 1.8 мл изотонического раствора NaCl. Время экспозиции при 37°C – 60 мин. В последующем высевают материал в объеме 0.1 мл на мясо-пептонный агар пятикратно из каждой пробирки. Материал распределяют по поверхности питательной среды при помощи шпателя Дригальского. Через сутки после инкубации в условиях термостата подсчитывают колонии. Далее рассчитывают количественное содержания КОЕ в 1 мл взвеси в опытных и контрольной пробирках после проведения эксперимента. Достоверность различий между контрольной и опытными группами 1 и 2 определяют с помощью двустороннего точного критерия Фишера, для расчета которого используют разработанную Х. А. Ханом программу.³⁰ Дополнительно вычисляют индекс бактерицидности (ИБ) по формуле:

$$\text{ИБ} = \frac{\text{контроль} - \text{опыт}}{\text{контроль}} \times 100\%.$$

Файл сопроводительных материалов, содержащий ИК спектры, спектры ЯМР ¹H, ¹³C и масс-спектры соединений **1–9**, доступен на сайте журнала <http://hgs.osi.lv>.

Список литературы

1. Marinescu, M. *Int. J. Pharma Bio Sci.* **2017**, *8*, 338.
2. Suloeva, E.; Yure, M.; Gudriniece, E. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1999**, *10*, 1121.
3. Bakherad, M.; Nasr-Isfahani, H.; Keivanloo, A.; Doostmohammadi, N. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 3819.
4. Adib, M.; Mahdavi, M.; Noghania, M. A.; Mirzaeib, P. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 7263.
5. Feng, M.-L.; Li, S.-Q.; He, H.-Z.; Xi, L.-Y.; Chen, S.-Y.; Yu, X.-Q. *Green Chem.* **2019**, *21*, 1619.
6. Chapman, M. R.; Kwan, M. H. T.; King, G. E.; Kyffin, B. A.; Blacker, A. J.; Willans, C. E.; Nguyen, B. N. *Green Chem.* **2016**, *18*, 4623.

7. Li, Y.; Qi, S.; Xia, C.; Xu, Y.; Duan, G.; Ge, Y. *Anal. Chim. Acta* **2019**, 1077, 243.
8. Srivastava, S.; Thakur, N.; Singh, A.; Shukla, P.; Maikhuri, V. K.; Garg, N.; Prasad, A.; Pandey, R. *RSC Adv.* **2019**, 9, 29856.
9. Li, J.; Tang, J.; Wu, Y.; He, Q.; Yu, Y. *RSC Adv.* **2018**, 8, 5058.
10. Jiang, H.; Guo, D.; Zhang, Y.; Shen, Q.-P.; Tang, S.; You, J.; Huo, Y.; Wang, H.; Gui, Q.-W. *Synthesis* **2020**, 2713.
11. Patnaik, S.; Marugan, J. J.; Liu, K.; Zheng, W.; Southall, N.; Dehdashti, S. J.; Thorsell, A.; Heilig, M.; Bell, L.; Zook, M.; Eskay, B.; Brimacombe, K. R.; Austin, C. P. *J. Med. Chem.* **2013**, 56, 9045.
12. Lee, J. H.; Jung, H. I.; Kim, D. Y. *Synth. Commun.* **2020**, 50, 197.
13. Melvin, J. R.; Lawrence, S.; Graupe, M.; Venkataramani, C. US Patent 2009005374.
14. Lu, G.; Huchler, G.; Krueger, T.; Pangerl, M.; Santagostino, M.; Desrosiers, J.-N. WO Patent 2017198734A1.
15. Park, J. W.; Kim, Y. H.; Kim, D. Y. *Synth. Commun.* **2020**, 50, 710.
16. Ge, W.; Zhu, X.; Wei, Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 6015.
17. García-Carrillo, M. A.; Guzmán, A.; Díaz, E. *Tetrahedron Lett.* **2017**, 58, 1952.
18. Loevenich, J.; Losen, J.; Dierichs, A. *Chem. Ber.* **1927**, 60, 950.
19. Kalita, E. V.; Kim, D. G.; Rakhmatullina, D. A.; Pylneva, M. A.; Krynina, E. M. *Russ. J. Gen. Chem.* **2019**, 89, 1570.
20. Mantina, M.; Chamberlin, A. C.; Valero, R.; Cramer, C. J.; Truhlar, D. G. *J. Phys. Chem.* **2009**, 113, 5806.
21. Moldovan, C.; Oniga, O.; Meda, R.; Tipericiu, B.; Verite, P.; Pîrnău, A.; Crişan, O.; Bojiţă, M. *Farmacia* **2011**, 59, 659.
22. Pesnot, T.; Gershater, M. C.; Edwards, M.; Ward, J. M.; Hailes, H. C. *Molecules* **2017**, 22, 626.
23. Клыченко, Н. С. *Вестн. Росс. воен.-мед. акад.* **2018**, 37, 299.
24. Кузьменков, А. Ю. *Вестн. Смолен. гос. мед. акад.* **2017**, 16, 84.
25. Шлепотина, Н. М.; Колесников, О. Л.; Шикова, Ю. С.; Пешикова, М. В.; Колбина, Е. В.; Каменева, А. С.; Калита, Е. В.; Ким, Д. Г.; Крынина, Е. М. *Пробл. мед. микол.* **2021**, 23, 164.
26. Шлепотина, Н. М.; Колесников, О. Л.; Шикова, Ю. С.; Галагудин, И. В.; Калита, Е. В.; Ткачева, А. Р.; Ким, Д. Г. *Росс. иммунол. журн.* **2019**, 13, 1313.
27. *SMART and SAINT-Plus. Version 5.0. Data Collection and Processing Software for the SMART System*; Bruker AXS Inc.: Madison, 1998.
28. *SHELXTL/PC. Version 5.10. An Integrated System for Solving, Refining and Displaying Crystal Structures From Diffraction Data*; Bruker AXS Inc.: Madison, 1998.
29. Dolomanov, O. V.; Bourhis, L. J.; Gildea, R. J.; Howard, J. A. K.; Puschmann H. *J. Appl. Crystallogr.* **2009**, 42, 339.
30. http://www.biometrika.tomsk.ru/programm_stat.htm.