

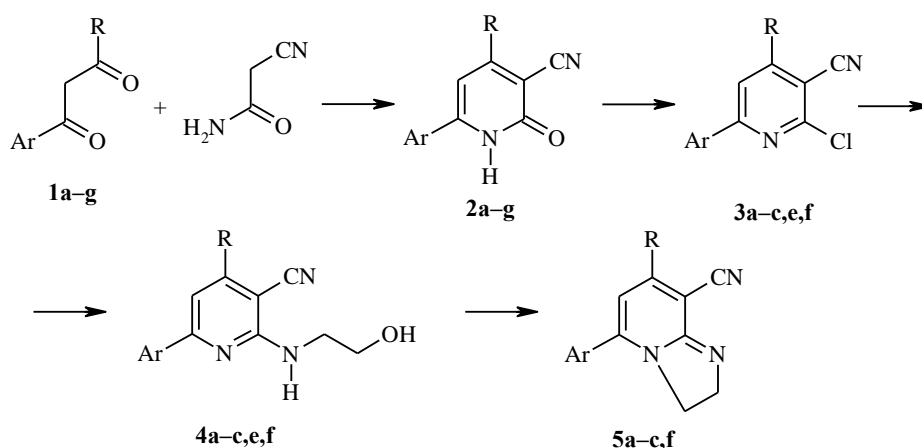
Е. Сулоева, М. Юре, Э. Гудринице, М. Петрова,
А. Гутцайт^а

СИНТЕЗ 2,3-ДИГИДРОИМИДАЗО[1,2-*a*]ПИРИДИНОВ НА ОСНОВЕ 1,3-ДИКЕТОНОВ

Синтезирован ряд 2-гидрокси-, 2-хлор- и 2-(2-гидроксиэтиламино)-6-арил-4-полифторалкил-3-цианопиридинов. Реакциями последних с хлорокисью фосфора получены фторсодержащие 2,3-дигидроимидазо[1,2-*a*]пиридины.

Ключевые слова: 2-(2-гидроксиэтиламино)пиридины, 2,3-дигидроимидазо[1,2-*a*]пиридины, пиридин-2-оны, 2-хлорпиридины.

В продолжение исследований в области малоизученных 2,3-дигидроимидазо[1,2-*a*]пиридинов [1–3] мы синтезировали ряд новых их производных, содержащих фторированные заместители. В качестве исходных использовали фторсодержащие 1,3-дикетоны **1a–g**, конденсация которых с цианоацетамидом (ЦАА) в присутствии оснований [4–6] приводит к пиридин-2-онам. Реакция осуществлена кипячением компонентов в этаноле в присутствии ацетата аммония. Пиридин-2-оны **2a–g** представляют собой желтоватые кристаллические вещества, обладающие голубой флуоресценцией как в растворах, так и в кристаллическом состоянии. Положение арильного и полифторалкильного заместителей в пиридин-2-онах **2a–g** соотносено нами с ранее проведенными рентгеноструктурными исследованиями в данном ряду [7, 8].



1–5 a R = CF₃, Ar = *p*-MeC₆H₄; **b** R = C₃F₇, Ar = Ph; **c** R = C₄F₉, Ar = Ph; **d** R = C₆F₁₃, Ar = Ph; **e** R = (CF₂)₂H, Ar = Ph; **f** R = (CF₂)₄H, Ar = Ph; **g** R = CF₃, Ar = *p*-BrC₆H₄

Т а б л и ц а 1

Характеристики синтезированных соединений

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °С	Время реакции, ч	Выход, %
		С	Н	N			
2a	C ₁₄ H ₉ F ₃ N ₂ O	<u>60.70</u>	<u>3.03</u>	<u>10.00</u>	296–298	3	75
		60.44	3.26	10.07			
2b	C ₁₅ H ₇ F ₇ N ₂ O	<u>48.66</u>	<u>2.06</u>	<u>8.13</u>	254–255	5	52
		49.47	1.94	7.69			
2c	C ₁₆ H ₇ F ₉ N ₂ O	<u>46.60</u>	<u>1.73</u>	<u>6.69</u>	242–245	5	57
		46.39	1.70	6.76			
2d	C ₁₈ H ₇ F ₁₃ N ₂ O	<u>42.69</u>	<u>1.40</u>	<u>5.38</u>	238–240	6	76
		42.04	1.37	5.45			
2e	C ₁₄ H ₈ F ₄ N ₂ O	<u>56.63</u>	<u>2.52</u>	<u>9.36</u>	251–253 (243–244[4])	4	48
		56.77	2.74	9.46			
2f	C ₁₆ H ₈ F ₈ N ₂ O	<u>47.97</u>	<u>2.34</u>	<u>7.00</u>	208–210	6	55
		48.50	2.04	7.07			
2g	C ₁₃ H ₆ BrF ₃ N ₂ O	<u>44.97</u>	<u>1.74</u>	<u>8.12</u>	269–271	5	70
		45.51	1.76	8.16			
3a	C ₁₄ H ₈ ClF ₃ N ₂	<u>56.67</u>	<u>2.70</u>	<u>9.43</u>	159–160	8	44
		56.68	2.72	9.44			
3b	C ₁₅ H ₆ ClF ₇ N ₂	<u>47.61</u>	<u>1.60</u>	<u>7.24</u>	92–94	8	85
		47.08	1.58	7.32			
3c	C ₁₆ H ₆ ClF ₉ N ₂	<u>44.99</u>	<u>1.33</u>	<u>6.35</u>	86–88	8	74
		44.42	1.40	6.47			
3e	C ₁₄ H ₇ ClF ₄ N ₂	<u>53.19</u>	<u>2.14</u>	<u>8.79</u>	104–106	8	58
		53.44	2.24	8.90			
3f	C ₁₆ H ₇ ClF ₈ N ₂	<u>46.19</u>	<u>1.90</u>	<u>6.60</u>	78–80	8	88
		46.34	1.70	6.76			
4a	C ₁₆ H ₁₄ F ₃ N ₃ O	<u>59.76</u>	<u>4.42</u>	<u>13.11</u>	157–158	6	92
		59.81	4.39	13.08			
4b	C ₁₇ H ₁₂ F ₇ N ₃ O	<u>50.20</u>	<u>2.94</u>	<u>10.25</u>	144–145	4	80
		50.13	2.97	10.32			
4c	C ₁₈ H ₁₂ F ₉ N ₃ O	<u>47.22</u>	<u>2.58</u>	<u>9.11</u>	110–112	3	66
		47.28	2.65	9.19			
4e	C ₁₆ H ₁₃ F ₄ N ₃ O	<u>55.79</u>	<u>3.66</u>	<u>12.02</u>	110–112	6	70
		56.64	3.86	12.38			
4f	C ₁₈ H ₁₃ F ₈ N ₃ O	<u>49.01</u>	<u>2.93</u>	<u>9.49</u>	122–123	4	86
		49.21	2.98	9.57			
5a	C ₁₆ H ₁₂ F ₃ N ₃	<u>63.21</u>	<u>3.97</u>	<u>13.76</u>	156–158	1	73
		63.36	3.99	13.85			
5b	C ₁₇ H ₁₀ F ₇ N ₃	<u>52.45</u>	<u>2.47</u>	<u>10.75</u>	182–184	1	60
		52.45	2.59	10.79			
5c	C ₁₈ H ₁₀ F ₉ N ₃	<u>49.16</u>	<u>2.31</u>	<u>9.50</u>	158–160	1	87
		49.22	2.29	9.57			
5f	C ₁₈ H ₁₁ F ₈ N ₃	<u>51.32</u>	<u>2.57</u>	<u>9.92</u>	134–136	1	67
		51.32	2.63	9.97			

Спектральные характеристики синтезированных соединений

Соединение	ИК спектр, ν , см^{-1}	Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д., J (Гц)
2a*	3200–2600, 2235, 1660, 1625, 1580, 1560	2.38 (3H, c, CH_3); 7.22 (1H, c, $=\text{CH}-$); 7.38 (2H, м, $J = 7.5$, C_6H_4); 7.91 (2H, м, $J = 7.5$, C_6H_4); 13.47 (1H, уш. c, NH)
2b*	3200–2650, 2237, 1650, 1630, 1608, 1575, 1553	7.13 (1H, c, $=\text{CH}-$); 7.57 (3H, м, C_6H_5); 7.97 (2H, м, C_6H_5); 12.63 (1H, уш. c, NH)
2c*	3200–2600, 2236, 1650, 1605, 1578, 1542, 1524	7.19 (1H, c, $=\text{CH}-$); 7.58 (3H, м, C_6H_5); 7.99 (2H, м, C_6H_5); 13.38 (1H, уш. c, NH)
2d*	3150–2600, 2227, 1653, 1605, 1577, 1549	7.08 (1H, c, $=\text{CH}-$); 7.53 (3H, м, C_6H_5); 7.94 (2H, м, C_6H_5); 13.30 (1H, уш. c, NH)
2e*	3250–2650, 2240, 1670, 1625, 1590, 1565	6.91 (1H, т. т., $J = 52.5$, $J = 3.8$, CF_2-H); 7.02 (1H, c, $=\text{CH}-$); 7.58 (3H, м, C_6H_5); 7.94 (2H, м, C_6H_5); 12.33 (1H, уш. c, NH)
2f*	3200–2650, 2236, 1648, 1630, 1604, 1576, 1533	7.08 (1H, c, $=\text{CH}-$); 7.22 (1H, т. т., $J = 55$, $J = 5$, CF_2-H); 7.58 (3H, м, C_6H_5); 7.99 (2H, м, C_6H_5); 13.55 (1H, уш. c, NH)
2g*	3220–2700, 2240, 1658, 1620, 1575, 1540	7.36 (1H, c, $=\text{CH}-$); 7.84 (4H, м, C_6H_4); 11.93 (1H, уш. c, NH)
3a	3087, 2231, 1593, 1543	2.38 (3H, c, CH_3); 7.38 (2H, м, $J = 8$, C_6H_4); 8.14 (2H, м, $J = 8$, C_6H_4); 8.45 (1H, c, $=\text{CH}-$)
3b	3079, 2239, 1585, 1537	7.53 (3H, м, C_6H_5); 7.92 (1H, c, $=\text{CH}-$); 8.07 (2H, м, C_6H_5)
3c	2231, 1583, 1543	7.54 (3H, м, C_6H_5); 7.89 (1H, c, $=\text{CH}-$); 8.07 (2H, м, C_6H_5)
3e	2235, 1594, 1542	6.18 (1H, т. т., $J = 54$, $J = 2$, CF_2-H); 7.56 (3H, м, C_6H_5); 7.92 (1H, c, $=\text{CH}-$); 8.09 (2H, м, C_6H_5)
3f	3059, 3031, 2239, 1587, 1537	6.09 (1H, т. т., $J = 52$, $J = 5$, CF_2-H); 7.52 (3H, м, C_6H_5); 7.89 (1H, c, $=\text{CH}-$); 8.07 (2H, м, C_6H_5)
4a	3391, 2951, 2215, 1585, 1531	2.32 (1H, уш. м, OH); 2.38 (3H, c, CH_3); 3.85 (4H, м, 2CH_2); 5.94 (1H, уш. м, NH); 7.27 (1H, c, $=\text{CH}-$); 7.32 (2H, м, $J = 8$, C_6H_4); 7.89 (2H, м, $J = 8$, C_6H_4)
4b	3363, 2939, 2219, 1590, 1576, 1542	2.56 (1H, уш. м, OH); 3.89 (4H, м, 2CH_2); 6.09 (1H, уш. c, NH); 7.25 (1H, c, $=\text{CH}-$); 7.59 (3H, м, C_6H_5); 8.04 (2H, м, C_6H_5)
4c	3411, 2943, 2211, 1577, 1529	2.40 (1H, уш. c, OH); 3.89 (4H, м, 2CH_2); 6.05 (1H, уш. м, NH); 7.29 (1H, c, $=\text{CH}-$); 7.54 (3H, м, C_6H_5); 8.03 (2H, м, C_6H_5)
4e	3575, 3335, 3011, 2975, 2939, 2891, 2219, 1580, 1532	2.69 (1H, уш. м, OH); 3.89 (4H, м, 2CH_2); 6.12 (2H, т. т., $J = 54$, $J = 3$, CF_2-H , уш. м, NH); 7.27 (1H, c, $=\text{CH}-$); 7.54 (3H, м, C_6H_5); 8.05 (2H, м, C_6H_5)
4f	3539, 3383, 2223, 1580, 1573, 1537	2.43 (1H, уш. т., $J = 5$, OH); 3.87 (4H, м, 2CH_2); 6.07 (1H, уш. м, NH); 6.17 (1H, т. т., $J = 52$, $J = 5$, CF_2-H); 7.29 (1H, c, $=\text{CH}-$); 7.59 (3H, м, C_6H_5); 8.05 (2H, м, C_6H_5)
5a	2219, 1645, 1541, 1519	2.41 (3H, c, CH_3); 4.07 (4H, м, 2CH_2); 5.81 (1H, c, $=\text{CH}-$); 7.34 (4H, м, C_6H_4)
5b	2243, 2648, 1536	4.05 (4H, м, 2CH_2); 5.69 (1H, c, $=\text{CH}-$); 7.49 (5H, м, C_6H_5)
5c	2223, 1642, 1542	4.09 (4H, м, 2CH_2); 5.72 (1H, c, $=\text{CH}-$); 7.52 (5H, м, C_6H_5)
5f	2223, 1648, 1536	4.05 (4H, м, 2CH_2); 5.67 (1H, c, $=\text{CH}-$); 6.12 (1H, т. т., $J = 52$, $J = 5$, CF_2-H); 7.52 (5H, м, C_6H_5)

* Спектр ЯМР ^1H зарегистрировали в ДМСО- d_6 .

Замена гидроксигруппы на хлор в 2-гидроксипиридинах (пиридин-2-онах) **2a–c,e,f** осуществлена их кипячением в избытке POCl_3 в присутствии ДМФА. Соответствующие хлорпиридины **3a–c,e,f** получены с выходами 44–88 %.

Благодаря наличию в 2-хлорпиридинах при $\text{C}_{(3)}$ электроноакцепторного заместителя атом $\text{C}_{(2)}$ становится активным центром в реакциях с нуклеофилами. Взаимодействием 2-хлор-3-цианопиридинов **3a–c,e,f** с аминоэтанолом в описанных ранее условиях [1, 9] мы получили соответствующие 2-(2-гидроксиэтиламино)пиридины **4a–c,e,f** с выходами 66–92 %. Взаимодействием последних с хлорокисью фосфора нам удалось получить ряд ранее не описанных 2,3-дигидроимидазо[1,2-*a*]пиридинов **5a–c,f**, содержащих фторированные заместители. Темно-красные имидазопиридины плавятся при 134–184 °С. Для их ИК спектров характерна полоса поглощения связи $\text{C}=\text{N}$ в области 1642–1648 и $\nu \text{C}\equiv\text{N}$ в области 2219–2243 cm^{-1} . В спектрах ЯМР ^1H этих соединений (в CDCl_3) метиленовые протоны фрагмента $\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}$ практически эквивалентны по химическим сдвигам и наблюдаются в виде узкого мультиплетного сигнала в интервале 4.03–4.09 м. д. Сигналы протонов арильного заместителя представляют собой мультиплет с центром в интервале 7.34–7.52 м. д. Сигнал атома водорода пиридинового цикла наблюдается в виде синглета в диапазоне 5.67–5.74 м. д., для него характерен сильнополюсный сдвиг по сравнению с сигналом протона при $\text{C}_{(5)}$ пиридинов **2–4**.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры сняты на спектрометре Specord IR-75 в вазелиновом масле (призма NaCl , область 1500–1800 cm^{-1}) и гексахлорбутадиене (призма LiF , область 2000–3600 cm^{-1}). Спектры ЯМР ^1H регистрировали на спектрометре Bruker WH-90/DS (90 МГц), внутренний стандарт 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 приведены в таблицах 1, 2.

6-Арил-4-полифторалкил-3-цианопиридин-2-оны (2a–g). Смесь 15 ммоль соответствующего дикетона **1a–g**, 1.5 г (18 ммоль) ЦАА и 1.4 г (18 ммоль) ацетата аммония кипятят в 5 мл этанола 3–6 ч. Реакционную смесь оставляют на 8 ч при комнатной температуре. Осадок перекристаллизовывают из смеси ДМФА–вода, 2:1. Получают желтоватые кристаллические вещества **2a–g**.

6-Арил-4-полифторалкил-2-хлор-3-цианопиридины (3a–c,e,f). К раствору 6 ммоль пиридина **2a–c,e,f** в 5 мл свежеперегнанного POCl_3 при 125–130 °С (масляная баня) медленно добавляют 15 ммоль ДМФА и нагревают в течение 8 ч. Охлаждают и постепенно выливают на 200 г мелкоизмельченного льда. Осадок промывают на фильтре водой и перекристаллизовывают из этанола. Получают бесцветные игольчатые кристаллы пиридинов **3a–c,e,f**.

6-Арил-2-(2-гидроксиэтиламино)-4-полифторалкил-3-цианопиридины (4a–c,e,f). Раствор 3.5 ммоль хлорпиридина **3a–c,e,f** и 4.2 ммоль соответствующего амина в 5 мл диоксана кипятят 3–6 ч и выливают в 100 мл воды. Осадок перекристаллизовывают из этанола.

5-Арил-2,3-дигидро-7-полифторалкил-8-цианоимидазо[1,2-*a*]пиридины (5a–c,f). Раствор 0.2 г гидроксиэтиламинопиридинов **4a–c,f** в 5 мл POCl_3 кипятят 1 ч. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и выливают на 50 г измельченного льда.

Полученный раствор подщелачивают водным раствором аммиака до pH 8–9. Оставляют на 1 ч при комнатной температуре. Осадок перекристаллизовывают из этанола. Получают темно-красные кристаллы имидазопиридинов **5a–c,f**.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Е. Сулоева, М. Юре, Э. Гудринице, С. Беяков, М. Петрова, И. Калните, *ХГС*, 358 (2001).
2. Е. Сулоева, М. Юре, Э. Гудринице, *ХГС*, 1299 (1999).
3. Е. Сулоева, М. Юре, Э. Гудринице, *ХГС*, 1011 (2000).
4. Э. Ю. Гудринице, А. В. Гутцайт, С. В. Беяков, А. Н. Фоменко, *Изв. АН ЛатвССР. Сер. хим.*, 245 (1983).
5. Э. Ю. Гудринице, А. В. Гутцайт, С. В. Беяков, *Изв. АН ЛатвССР. Сер. хим.*, 611 (1984).
6. А. В. Гутцайт, Дис. канд. хим. наук, Рига, 1987.
7. А. Ф. Мишнев, С. В. Беяков, Я. Я. Блейделис, С. К. Апинитис, *Кристаллография*, **31**, 297 (1986).
8. С. В. Беяков, А. В. Гутцайт, в кн. *1 Конф. молодых ученых хим. факультета РПИ. Тез. докл.*, Рига, 1985.
9. А. В. Гутцайт, С. В. Беяков, А. Ф. Мишнев, Я. Я. Блейделис, Э. Ю. Гудринице, *ХГС*, 1233 (1987).

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

Поступило в редакцию 11.01.2001

*^aЛатвийский институт органического синтеза,
Рига LV-1006
e-mail: guttsait@osi.lv*