

УДК 547.783.785

Ю.М. Ютилов, И.А. Свертилова, Н.Н. Смоляр, О.Г. Эйлазян, А.Г. Игнатенко

**ЦИКЛИЗАЦИЯ ОРТОДИАМИНОПИРИДИНОВ
В ИМИДАЗО[4,5-*b*]ПИРИДИНЫ И ИМИДАЗО[4,5-*c*]ПИРИДИНЫ**

При нагревании ортодиаминопиридинов с амиловым эфиром муравьиной кислоты получены производные N¹- и N³-алкил(арил)имидазо[4,5-*b*]пиридина и имидазо[4,5-*c*]пиридина, являющиеся исходными соединениями в синтезе биологически активных веществ. Для подтверждения строения синтезированных соединений приведены ЯМР ¹H спектры.

Имидазо[4,5-*b*]пирин и имидазо[4,5-*c*]пирин относятся к числу ближайших аналогов пурина, играющего важную роль в жизнедеятельности живых организмов и растений. Имидазопиридины используются для создания композиций, обладающих способностью активировать коагуляцию и агрегацию тромбоцитов, что является важным фактором при лечении расстройств или заболеваний сердечно-сосудистой системы человека [1]. В ряду производных N¹- и N³-алкил(арил)имидазо[4,5-*b*]пиридина обнаружены вещества с фунгицидными свойствами [2], соединения, тормозящие развитие вируса ТМV [3], а также вещества, вызывающие стимулирующий, антидепрессивный и смешанный эффекты [4]. В качестве исходных соединений производные имидазо[4,5-*c*]пиридина применяют для получения веществ с кардиоваскулярным действием [5].

Как правило, производные имидазо[4,5-*b*]пиридина и имидазо[4,5-*c*]пиридина получают, нагревая соответствующие *o*-диаминопиридины в безводной муравьиной кислоте [6–13]. Однако в работе [9] отмечается, что данная реакция протекает через стадию образования моно- и диформильных производных *o*-диаминопиридинов. Последние замыкаются в имидазольный цикл обычно при нагревании до 180–220 °С в вакууме. Этот процесс сопровождается значительным осмолением реакционной смеси и снижением выходов продуктов циклизации.

Как свидетельствуют данные работы [13], для синтеза имидазо[4,5-*b*]пиридинов и имидазо[4,5-*c*]пиридинов, незамещенных в положении 2, малопримемлем и метод Вайденхагена [15, 16], основанный на конденсации *o*-диаминопи-

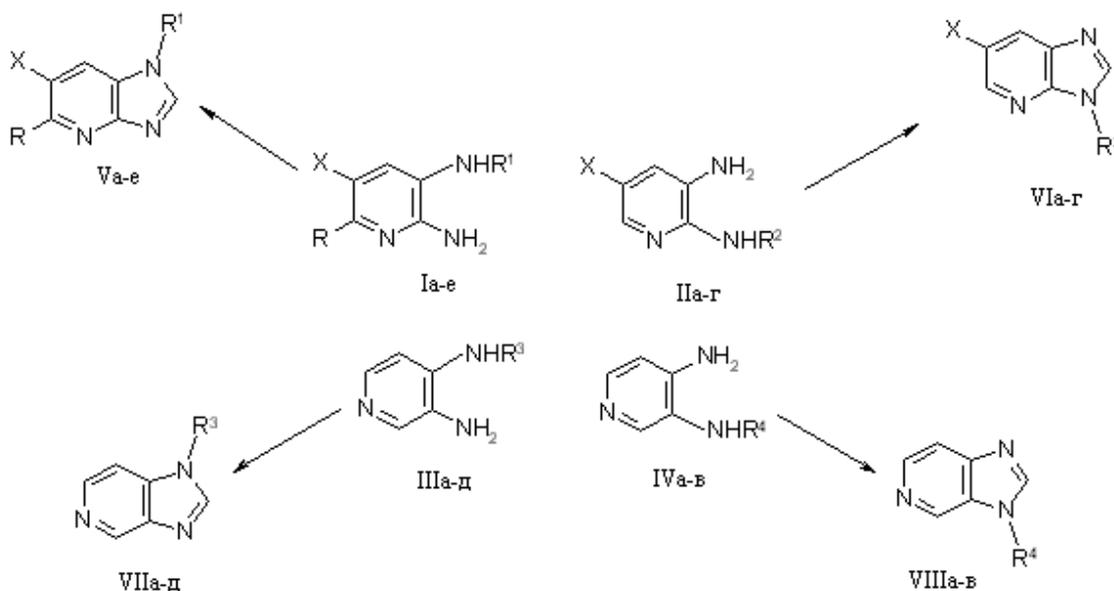
ридинов с формальдегидом в присутствии ацетата меди. Этот метод часто не воспроизводится и не всегда приводит к положительным результатам.

Для получения имидазопиридинов используют и другие циклизующие средства, например, диметилацеталь N,N-диметилформамида [17], ортомуравьиный эфир [18], *s*-триазин [19]. Однако эти методы обычно дают низкие выходы целевых продуктов либо связаны с малой доступностью циклизующего реагента.

В связи с изложенным представлялось целесообразным использовать в качестве циклизующего средства для получения имидазо[4,5-*b*]пиридинов и имидазо[4,5-*c*]пиридинов амиловый эфир муравьиной кислоты.

Нами было показано, что 2,3- и 3,4-диаминопиридины (Iа, IIIа) и их замещенные (Iб–е, IIа–г, IIIб–д, IVа–в) легко вступают в реакцию циклизации с амилформиатом с образованием соответствующих имидазо[4,5-*b*]пиридинов (Va–е, VIа–г) и имидазо[4,5-*c*]пиридинов (VIIа–д, VIIIа–б) [20] (см. схему).

Циклизацию проводят при нагревании в течение 3–4 ч ортодиаминопиридинов (Iа–е, IIа–г, IIIа–д, IVа–в) с избытком амилформиата при температуре кипения данного эфира. После удаления амилового спирта и избытка амилформиата получают чистые продукты реакции с высоким выходом. В некоторых случаях, например при получении 6-бром-5-метилимидазо[4,5-*b*]пиридина (Vд), который применяют для предотвращения образования вуали в ходе проявления фотоматериалов при диффузном переносе изображения [21], циклизацию *o*-диаминопиридина (Iд) с амилформиатом проводят с азео-



- | | | |
|--|--|---|
| Ia, Va: R=R ¹ =X=H; | IIa, VIa: R ² =CH ₃ , X=H; | IIIb, VIIb: R ³ =C ₆ H ₅ ; |
| Iб, Vб: R=X=H, R ¹ =CH ₃ ; | IIб, VIб: R ² =C ₆ H ₅ , X=H; | IIIг, VIIг: R ³ =CH ₂ C ₆ H ₅ ; |
| Iв, Vв: R=R ¹ =H, X=Cl; | IIв, VIв: R ² =CH ₂ C ₆ H ₅ , X=H; | IIIд, VIIд: R ³ =C ₆ H ₁₁ (циклогексил); |
| Iг, Vг: R=R ¹ =H, X=Br; | IIг, VIг: R ² =CH ₃ , X=Br; | IVa, VIIIa: R ⁴ =CH ₃ ; |
| Id, Vd: R=CH ₃ , R ¹ =H, X=Br; | IIIa, VIIa: R ³ =H; | IVб, VIIб: R ⁴ =C ₂ H ₅ ; |
| Ie, Ve: R=X=H, R ¹ =CH ₂ C ₆ H ₅ ; | IIIб, VIIб: R ³ =CH ₃ ; | IVв, VIIв: R ⁴ =CH ₂ C ₆ H ₅ . |

тропной отгонкой образующейся воды [22]. Для дополнительной очистки имидазопиридина (Va–e, VIa–г, VIIa–д, VIIIa–в) кристаллизуют из соответствующих растворителей, приведенных в табл. 1. Легкость протекания данной реакции, несомненно, связана с высокой температурой кипения амилформиата и его нейтральным характером, что облегчает стадии формирования и циклизации.

Для соединений Va–e, VIa, VIб, VIIa, VIIб, VIIIв приведены спектры ЯМР ¹H (табл. 2). В спектральных характеристиках этих соединений химсдвиги сигналов протонов пиридинового и имидазольного фрагментов согласуются с данными, приведенными в работах [17, 31].

Приведенный метод циклизации замещенных o-диаминопиридинов посредством амилформиата прост и удобен в синтетическом отношении и позволяет получать имидазопиридины с высокими выходами и высокой степенью чистоты.

Спектры ЯМР ¹H синтезированных соединений записаны на приборе Tesla BS-467C (рабочая частота 80 МГц) в CF₃COOH, а также на спектрометре Gemini-200 с рабочей частотой 200 МГц в CDCl₃, DMSO-d₆, CD₃COOD, внут-

ренний стандарт — ГМДС. Контроль за чистотой и индивидуальностью полученных соединений осуществляли методом ТСХ на пластинах Silufol UV-254 (элюент — спирт). Анализируемые вещества проявляли в УФ-свете или парами йода.

Амиловый эфир муравьиной кислоты. Смешивали 110 мл (1 моль) амилового спирта, 100 мл (2.3 моль) 90 %-й муравьиной кислоты, 22 мл (0.26 моль) концентрированной серной кислоты. Смесь нагревали при кипении в течение 10 ч, затем охлаждали. Массу промывали в делительной воронке водой, затем насыщенным раствором NaHCO₃ и снова водой. Продукт реакции сушили над безводным сульфатом натрия, а затем перегоняли. Получали 91 г (78 %) амилформиата с т.кип. 130–132 °С, n_D¹⁵ 1.4012, d₄¹⁵ 0.8926, что соответствует данным [32].

Циклизация o-диаминопиридинов (Ia–e, IIa–г, IIIa–д, IVa–в) в имидазопиридины (Va–e, VIa–г, VIIa–д, VIIIa–в). Смешивали 0.4 моль o-диаминопиридина (Ia–e, IIa–г, IIIa–д, IVa–в) с 3–3.5 моль амилового эфира муравьиной кислоты и данную смесь нагревали при температуре кипения в течение 3–4 ч. Амиловый спирт и избыток амилформиата отгоняли в вакууме водо-

Т а б л и ц а 1

Производные N¹-, N³-алкил(арил)имидазо[4,5-*b*]пиридина (Va–e, VIa–г) и имидазо[4,5-*c*]пиридина (VIIa–д, VIIIa–в)

Соединение	Исходный <i>o</i> -диаминопиридин	Выход, %	$T_{пл}$, °С, (растворитель для кристаллизации)	$T_{пл}$, °С, (по литературным данным)	Найдено, %			Брутто-формула	Вычислено, %		
					С	Н	N		С	Н	N
Va	Ia	93	149–151 (бензол)	145–147 [6]	60.31	4.19	35.10	C ₆ H ₅ N ₃	60.50	4.23	35.27
Vб	Iб	90	96–98 (<i>n</i> -октан)	95–97 [6]	62.98	5.25	31.39	C ₇ H ₇ N ₃	63.14	5.30	31.56
Vв	Iв	98	236–237 (2-пропанол)	237–238 [23]	46.74	2.56	27.21	C ₆ H ₄ ClN ₃	46.93	2.62	27.36
Vг	Iг	96	226–228 (H ₂ O)	227–228 [24]	36.20	1.94	21.06	C ₆ H ₄ BrN ₃	36.39	2.01	21.22
Vд	Iд	99	206–207 (2-пропанол–вода)	204–205 [24]	39.41	2.79	19.67	C ₇ H ₆ BrN ₃	39.65	2.85	19.82
Ve	Ie	93	120–121 (октан)	120 [25]	74.48	5.24	19.92	C ₁₃ H ₁₁ N ₃	74.62	5.30	20.08
VIa	IIa	95	78–79 (<i>n</i> -гексан)	78–79 [6]	62.96	5.27	31.41	C ₇ H ₇ N ₃	63.14	5.30	31.56
VIб	IIб	90	170–171 (этанол)	171–172 [26]	50.78	2.79	19.61	C ₁₂ H ₉ N ₃ · C ₆ H ₃ N ₃ O ₇	50.95	2.85	19.81
VIв	IIв	97	79–80 (<i>n</i> -гексан)	80 [27]	74.44	5.26	19.89	C ₁₃ H ₁₁ N ₃	74.62	5.30	20.08
VIг	IIг	96	117–119 (2-пропанол–вода)	118–119 [28]	39.50	2.78	19.63	C ₇ H ₆ BrN ₃	39.65	2.85	19.82
VIIa	IIIa	90	163–164 (диоксан)	163–165 [11]	60.33	4.16	35.09	C ₆ H ₅ N ₃	60.50	4.23	35.27
VIIб	IIIб	95	111–112 (бензол)	111.5–112.5 [12]	62.99	5.23	31.37	C ₇ H ₇ N ₃	63.14	5.30	31.56
VIIв	IIIв	87	104–105 (бензол–гексан)	105–106 [26]	73.63	4.59	21.18	C ₁₂ H ₉ N ₃	74.83	4.65	21.52
VIIг	IIIг	94	132–133 (бензол–гексан)	132–133 [29]	74.46	5.27	19.90	C ₁₃ H ₁₁ N ₃	74.62	5.30	20.08
VIIд	IIIд	95	59–60 (<i>n</i> -гексан)	59–60 [30]	71.45	7.48	20.69	C ₁₂ H ₁₅ N ₃	71.61	7.51	20.88
VIIIa	IVa	85	101–102 (бензол)	101–102.5 [12]	63.00	5.24	31.39	C ₇ H ₇ N ₃	63.14	5.30	31.56
VIIIб	IVб	92	51–52 (гексан)	51–52 [30]	65.14	6.11	28.42	C ₈ H ₉ N ₃	65.29	6.16	28.55
VIIIв	IVв	97	115–117 (бензол–гексан)	114–115 [30]	74.49	5.26	19.91	C ₁₃ H ₁₁ N ₃	74.62	5.30	20.08

струйного насоса, а полученный сухой остаток кристаллизовали из подходящего растворителя (табл. 1).

*6-бром-5-метилимидазо[4,5-*b*]пиридин (Vд).* Смесь 40.41 г (0.2 моль) 5-бром-6-метил-2,3-диаминопиридина (Iд) и 190 мл (1.5 моль) амилового эфира муравьиной кислоты нагревали

при кипении в течение 3 ч в круглодонной колбе, снабженной насадкой Дина–Старка и обратным холодильником. Выделяющуюся воду (~3.6 мл) в течение 3 ч собирали в ловушке Дина–Старка, после чего смесь кипятили еще 1 ч. Затем отгоняли из реакционной смеси избыток амилформиата и амилового спирта в вакууме

Т а б л и ц а 2

Спектры ЯМР ^1H имидазопиридинов (Va–e, VIa, VIb, VIg, VIIa, VIIb, VIIa)

Соединение	ЯМР ^1H спектры, δ , м.д.
Va	7.55 к (1H, 6-H, $J_{6,5}=4.7$ Гц); 7.94 д (1H, 7-H, $J_{7,6}=8.0$ Гц); 8.24 с (1H, 2-H); 8.29 д (1H, 5-H, $J_{5,6}=4.7$ Гц, $J_{5,7}=1.5$ Гц); 12.45 уш.с (1H, N–H)
Vb	4.35 с (3H, N–CH ₃); 8.13 д (1H, 6-H, $J_{6,5}=5.8$ Гц); 8.92 д (1H, 7-H, $J_{7,6}=8.6$ Гц); 9.01 д (1H, 5-H, $J_{5,6}=5.8$ Гц, $J_{5,7}=1.1$ Гц)
Vb	8.24 д (1H, 7-H, $J_{7,5}=1.4$ Гц); 8.45 д (1H, 5-H, $J_{5,7}=1.4$ Гц); 8.65 с (1H, 2-H)
Vg	8.22 с (1H, 2-H); 8.37 д (1H, 7-H, $J_{7,5}=1.96$ Гц); 8.41 д (1H, 5-H, $J_{5,7}=1.96$ Гц)
Vd	2.70 с (3H, 5-CH ₃); 8.16 с (1H, 7-H); 8.28 с (1H, 2-H); 12.45 уш.с (1H, N–H)
Ve	5.81 с (2H, N–CH ₂); 7.52 с (5H, C ₆ H ₅); 7.97 к (1H, 6-H, $J_{6,7}=8.0$ Гц); 8.67 д (1H, 7-H, $J_{7,6}=8.0$ Гц); 8.92 д (1H, 5-H, $J_{5,6}=5.4$ Гц, $J_{5,7}=1.1$ Гц); 9.19 с (1H, 2-H)
VIa	3.90 с (3H, N–CH ₃); 7.21 д (1H, 6-H, $J_{6,7}=8.1$ Гц); 8.06 д (1H, 7-H, $J_{7,6}=8.1$ Гц); 8.40 д (1H, 5-H, $J_{5,6}=4.7$ Гц, $J_{5,7}=1.6$ Гц)
VIb	5.87 с (2H, N–CH ₂); 7.87 с (5H, C ₆ H ₅); 7.93 к (1H, 6-H, $J_{6,7}=8.0$ Гц); 8.64 д (1H, 7-H, $J_{7,6}=8.0$ Гц); 9.06 д (1H, 5-H, $J_{5,6}=5.6$ Гц, $J_{5,7}=1.1$ Гц); 9.16 с (1H, 2-H)
VIg	3.96 с (3H, N–CH ₃); 8.10 с (1H, 2-H); 8.24 д (1H, 7-H, $J_{7,5}=1.98$ Гц); 8.49 д (1H, 5-H, $J_{5,7}=1.98$ Гц)
VIIa	7.46 д (1H, 7-H, $J_{7,6}=5.6$ Гц); 8.19 д (1H, 6-H, $J_{6,7}=5.6$ Гц); 8.26 с (1H, 2-H); 8.85 с (1H, 4-H)
VIIb	4.36 с (3H, N–CH ₃); 8.43 д (1H, 7-H, $J_{7,6}=6.6$ Гц); 8.90 д (1H, 6-H, $J_{6,7}=6.6$ Гц); 9.50 с (1H, 2-H); 9.80 с (1H, 4-H)
VIIa	4.50 с (3H, N–CH ₃); 8.68 д (1H, 7-H, $J_{7,6}=6.5$ Гц); 9.02 д (1H, 6-H, $J_{6,7}=6.5$ Гц); 9.81 с (1H, 2-H); 9.84 с (1H, 4-H)

Примечание. Спектры ЯМР ^1H соединений Vb, Ve, VIb, VIIb, VIIa записаны в CF₃COOH, соединений Va, Vg, Vd, VIIa — в ДМСО-*d*₆, соединений VIa, VIg — в CDCl₃, соединения Vb — в CD₃COOD.

водоструйного насоса. Сухой остаток растворяли в этилацетате (в режиме горячей экстракции) и после отгонки растворителя получали 6-бром-5-метилимидазо[4,5-*b*]пиридин с выходом 42 г (99 %). $T_{\text{пл}}=206\text{--}207$ °C (2-пропанол : вода = 5:1).

Пикрат соединения VIb получали при нагревании в течение 5 мин спиртового раствора эквимолекулярных количеств основания VIb и пикриновой кислоты (табл. 1).

РЕЗЮМЕ. При нагріванні *o*-діамінопіридинів з аміловим етером мурашиної кислоти отримані похідні N¹- та N³-алкіл(арил)імідазо[4,5-*b*]піридину та імідазо[4,5-*c*]піридину, які є вихідними сполуками в синтезі біологічно-активних речовин. Для підтвердження будови синтезованих сполук приведені ЯМР ^1H спектри.

SUMMARY. Heating of isomeric *ortho*-diaminopyridines with amyloformate leads to formation of N¹- and N³-alkyl(aryl)imidazo[4,5-*b*] and [4,5-*c*]pyridine derivati-

ves, which are useful for synthesis of biologically active compounds. The structures of synthesized compounds was confirmed by PMR spectrometry.

1. Пат. 4804658 (1989), США // РЖХим. -1989. -23 О 107П.
2. Hankovsky H.O., Hideg K. // Acta Chim. (Budapest). -1969. -61, № 1. -P. 69—77.
3. Brants D.H., Craafland W. // Tijdschr., Plantenziekten. -1968. -68. -S. 198—207.
4. Пат. 3719683 (1974), США // РЖХим. -1974. -5 Н 372П.
5. Ютилов Ю.М., Смоляр Н.Н., Абрамянц М.Г. Поиск и разработка сердечно-сосудистых средств: Мат-лы научно-практ. семинара Отделения химии НАН Украины. -Алушта, 2001. -С. 49—51.
6. Mizuno Y., Ikehara M., Itoh T., Saito K. // J. Org. Chem. -1963. -28, № 7. -P. 1837—1841.
7. Chatterjee S.K., Dhar A., Anand N. // J. Shi. Ind. Res. (India). -1960. -19C. -P. 35—37.
8. Petrov V., Saper J. // J. Chem. Soc. -1948. -№ 9. -P. 1389—1392.
9. Korte F. // Chem. Ber. -1952. -85. -S. 10—12.

10. Mizuno Y., Itoh T., Saito K. // J. Org. Chem. -1964. -**29**, № 9. -P. 2611—2615.
11. Mizuno Y., Itoh T., Saito K. // Chem. Pharm. Bull (Tokyo). -1964. -**12**, № 8. -P. 866—872.
12. Barlin G.B. // J. Chem. Soc. -1966. -**4B**. -P. 285—291.
13. Kogl F., Van der Vant G.M., Salemink C.A. // Rec. Trav. Chim. -1948. -**67**, № 1. -P. 29—44.
14. Knobloch W., Kuhne H. // J. Prakt. Chem. -1962. -**17**, № 3-4. -S. 199—212.
15. Weidenhagen R., Weeden U. // Chem. Ber. -1938. -**71**, № 10. -S. 2347—2360.
16. Weidenhagen R., Train G. // Ibid. -1942. -**75**, № 6. -S. 1225—1231.
17. Stanovnik B., Tisler M. // Synthesis. -1974. -№ 2. -P. 120—122.
18. Bode R., Salemink C.A. // Rec. Trav. Chim. -1974. -**93**, № 1. -P. 3—6.
19. Grundmann C., Kreuzberger A. // J. Amer. Chem. Soc. -1955. -**77**, № 24. -P. 6559—6562.
20. А.с. № 717055 СССР // Бюл. изобрет. -1980. -№ 7.
21. Пат. 3.473.924 (1969), США, МПК⁶ 96-29; G 03c // Chem. Abstr. -1970. -**72**. -P. 116801c.
22. А.с. № 1262927 СССР // Бюл. изобрет. -1997. -№ 29.
23. Vaughan J.R., Krapcho J.J., English J.P. // J. Amer. Chem. Soc. -1949. -**71**, № 5. -P. 1885—1887.
24. Graboyes H., Day A.R. // Ibid. -1957. -**79**, № 24. -P. 6421—6426.
25. А.с. № 694511 СССР // Бюл. изобрет. -1979. -№ 40.
26. Ютилов Ю.М., Свертилова И.А. // Химия гетероцикл. соединений. -1976. -№ 9. -С. 1252—1254.
27. Corona L., Massaroli G.G., Signorelli G. // Bull. Chim. Pharm. -1970. -**109**. -P. 665—671.
28. Crivas S., Lindstrum S. // J. Het. Chem. -1995. -**32**. -P. 467—472.
29. Ютилов Ю.М., Свертилова И.А. // Химия гетероцикл. соединений. -1971. -№ 2. -С. 428—429.
30. Свертилова И.А. Дис. ... канд. хим. наук. -Донецк, 1981.
31. Elguero J.E., Fruchier A., Mignonas-Mondon S. // Bull. Soc. Chim. (France). -1972. -№ 7. -P. 2916—2923.
32. Timmermans M.J., Hennaut-Roland M. // J. Chim. Phys. et. Phys.-Chim. biol. -1959. -**56**, № 11-12. -P. 984—1023.

Институт физико-органической химии и углеродной химии им. Л.М. Литвиненко НАН Украины, Донецк

Поступила 23.01.2004

УДК 547.792.2

К.И. Петко, В.Н. Брицун

ДИФТОРМЕТИЛИРОВАНИЕ 5-АРИЛ-1,2,4-ТРИАЗОЛИН-3-ТИОНОВ

Исследовано взаимодействие 3-меркапто-1,2,4-триазолов с фреоном-22 в щелочной среде. Установлено, что при этом протекает дифторметилирование по атомам серы и азота. В жестких условиях проведения реакции в некоторых случаях выделены продукты дифторметилирования по двум атомам азота.

Ранее [1] нами было исследовано дифторметилирование гетероциклических 2-меркаптоазолов, которые содержат амбидентный нуклеофильный центр N—C—S — 2-меркаптобензимидазола и 2-меркаптобензотриазола, моно- и дизамещенных 2-меркаптоимидазолов, дизамещенных 2-меркаптотриазолов [2] и N-замещенных тетразолов [3]. Были исследованы пятичленные гетероциклические системы, содержащие два, три, или четыре атома азота в ядре и один либо два заместителя, кроме монозамещенных 2-меркаптотриазолов. В настоящей работе мы изучили дифторметилирование 5-арил-1,2,4-триазолин-3-тионов, которые в отличие от ранее исследованных соединений могут подвергаться электрофильной атаке либо по атому серы, либо по любому из трех атомов азота. В литературе [4] указывается, что алкилирование 3-алкилтио-1,2,

4-триазолов протекает, как правило, по положению 1, поэтому есть основания полагать, что и дифторметилирование происходит, в первую очередь, по тому же положению.

При действии на 2-меркапто-5-арил-1,2,4-триазолы (I) фреона-22 и щелочи в мягких условиях (водный диоксан, 30 °С) происходит дифторметилирование по атому серы и по атомам азота, находящимся по положениям 1 и 2 триазольного кольца с образованием двух соединений (II и III). Соотношение продуктов II и III, согласно спектрам ЯМР ¹H, во всех случаях составляет 3:2. Соединения II и III не удалось разделить хроматографически (см. схему).

При дифторметилировании в более жестких условиях (диметилформамид и твердая щелочь при 110—120 °С), помимо основных продуктов II и III, также образуются с низким вы-

© К.И. Петко, В.Н. Брицун, 2005