

УДК 547.83 + 547.784

Н.Н. Смоляр, М.Г. Абрамянц, Н.М. Олейник, Д.И. Матвеева, Я.С. Бородкин

ДЕГИДРИРОВАНИЕ 4-АРИЛ(ГЕТАРИЛ)ПРОИЗВОДНЫХ СПИНАЦЕАМИНА И СПИНАЦИНА В МЯГКИХ УСЛОВИЯХ

Дегидрирование 4-арил(гетарил)замещенных спинацеамина персульфатом аммония в 10 %-й серной кислоте при 80 °С в течение 3 ч приводит к 4-арил(гетарил)производным имидазо[4,5-с]пиридина. Эти же соединения образуются при окислительном декарбоксилировании 4-арил(гетарил)-замещенных спинацина в аналогичных условиях в течение 5—7 ч.

ВВЕДЕНИЕ. Впервые дегидрирование в ряду производных спинацеамина было осуществлено посредством двуокиси селена. На примере метилового эфира 4-фенилспинацина показано, что процесс дегидрирования протекает при непродолжительном кипячении в ледяной уксусной кислоте в присутствии двуокиси селена [1]. Дегидрирование в аналогичных условиях 4-трифторметилспинацина и 4,6-бис(трифторметил)спинацеамина приводит к производным имидазо[4,5-с]пиридина [2].

С целью расширения спектра дегидрирующих средств, используемых для ароматизации 4-фенилзамещенных спинацеамина и спинацина, нами была применена элементная сера. Дегидрирование 4-фенилзамещенных спинацеамина и спинацина в присутствии серы происходит при 120—150 °С в растворе диметилформаида и сопровождается не только ароматизацией, но и декарбоксилированием с образованием производных 4-фенилимидазо[4,5-с]пиридина [3]. Подобно 4-арилспинацеаминам дегидрирование 4-гетарил-замещенных спинацеамина посредством элементной серы протекает в растворе диметилформаида при 120—130 °С и приводит к 4-гетарилпроизводным имидазо[4,5-с]пиридина. В аналогичных условиях 4-гетарилзамещенные спинацина подвергаются не только дегидрированию, но и окислительному декарбоксилированию, в результате чего образуются соединения, идентичные продуктам дегидрирования 4-гетарилзамещенных спинацеамина [4].

Следует отметить, что дегидрирование 4-арил(гетарил)производных спинацеамина и спинацина серой происходит в растворе диметилформаида до полного прекращения выделения сероводорода (~3—7 ч). Недостатками приведенных методов дегидрирования являются выделение токсичных

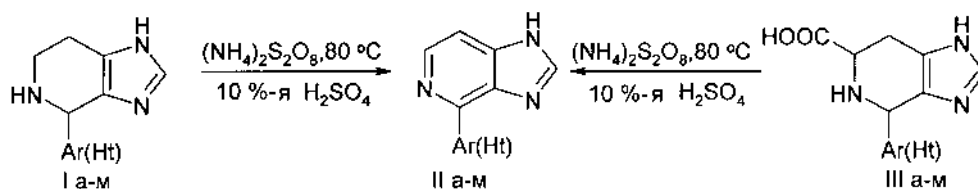
селеноводорода и сероводорода, низкие выходы целевых соединений и высокие температуры протекания данных процессов.

Производные 4-арил(гетарил)имидазо[4,5-с]пиридина представляют интерес для препаративной органической химии. Они могут быть использованы в качестве промежуточных веществ для получения биологически активных соединений. Представлялось целесообразным подобрать такую окислительную систему для проведения дегидрирования производных спинацеамина и спинацина, чтобы процесс происходил в более мягких условиях и без выделения токсичных продуктов реакции. Для этого нами впервые в качестве дегидрирующего реагента использован персульфат аммония. Известно, что персульфат аммония успешно применяется при окислительном декарбоксилировании карбоновых кислот для получения ряда важных химических продуктов — алканов, алкенов, простых и сложных эфиров, спиртов, алкилгалогенидов, а также используется в реакциях алкилирования и оксиметилирования гетероциклических соединений [5—9].

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ И ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ. Нами найдено, что при нагревании 4-арил(гетарил)замещенных спинацеамина (I а–м) в растворе 10 %-й серной кислоты с персульфатом аммония при 80 °С в течение 3 ч происходит дегидрирование и образуются 4-арил(гетарил)замещенные имидазо-[4,5-с]пиридина (II а–м) с выходами 55—78 %.

В спектрах ЯМР ¹Н полученных соединений (II а–м), кроме сигналов протонов арильного и гетарильного фрагментов, присутствуют сигналы ароматических вицинальных протонов Н⁷ и Н⁶ пиридинового фрагмента в виде двух дублетов.

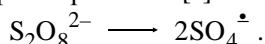
© Н.Н. Смоляр, М.Г. Абрамянц, Н.М. Олейник, Д.И. Матвеева, Я.С. Бородкин, 2010



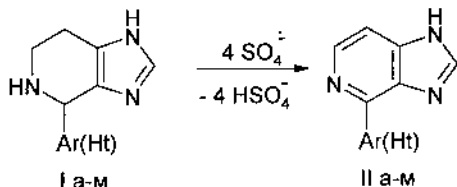
Ar = C₆H₅ (а), 4-CH₃OC₆H₄ (б), 4-BrC₆H₄ (в), 4-C₆H₅CH₂OC₆H₄ (г), 3,4,5-(CH₃O)₃C₆H₂ (д); Ht = пиридин-3-ил (е), пиридин-4-ил (ж), тиен-2-ил (з), хиолин-8-ил (и), 1,3-диметил-2-оксобензимидазол-5-ил (к), 1-фенил-3-метилпиразол-4-ил (л), 1,3-дифенилпиразол-4-ил (м).

В аналогичных условиях дегидрирование 4-арил(гетарил)спинацинов (III а–м) сопровождается декарбоксилированием и приводит к тем же продуктам реакции (II а–м) с выходами 33–88 %.

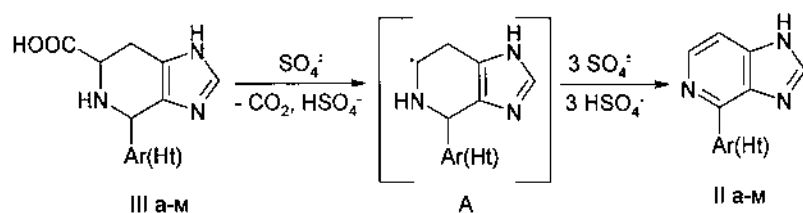
В этом процессе активные агенты окисления возникают в результате гомолитического распада иона персульфата при 80 °С [6]:



На основании данных работы [6] можно утверждать, что последующее действие анион-радикалов $\text{SO}_4^{\cdot -}$ в 10 %-й серной кислоте на 4-арил(гетарил)-производные спинацеамина (I а–м) вызывает окисление последних до 4-арил(гетарил)-замещенных имидазо[4,5-с]пиридина (II а–м):



Процесс окислительного декарбоксилирования 4-арил(гетарил)производных спинацеамина (III а–м) можно представить следующим образом по аналогии с данными работы [6]:



Поскольку в продуктах реакции не было обнаружено 4-арил(гетарил)производных спинацеамина, можно предположить, что в результате декарбоксилирования соединений III а–м под воздействием анион-радикалов $\text{SO}_4^{\cdot -}$ образуются гипотетические структуры формулы А, последующее взаимодействие которых с активными агентами окисления ($\text{SO}_4^{\cdot -}$) приводит к их дегидриро-

ванию и образованию 4-арил(гетарил)имидазо[4,5-с]пиридинов (II а–м).

Таким образом, разработан препаративно удобный и эффективный метод синтеза 4-арил(гетарил)имидазо[4,5-с]пиридинов на основе взаимодействия 4-арил(гетарил)производных спинацеамина или спинацина с персульфатом аммония, которое осуществляется в разбавленной серной кислоте при 80 °С.

Спектры ЯМР ¹Н записывали на приборе Bruker Avance II 400 с рабочей частотой 400 МГц в растворе DMSO-*d*₆, внутренний стандарт — ГМДС. Контроль чистоты и индивидуальности полученных соединений осуществляли методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254 (элюенты — этанол, хлороформ, обнаружение парами иода или в УФ-свете).

4-Арилспинацеамины (I а–д) синтезированы по методу [10], 4-арилспинацины (III а–д) — по методу [11]. 4-Гетарилспинацеамины (I е–м) и 4-гетарилспинацины (III е–м) получены согласно [4].

4-Арил(гетарил)имидазо[4,5-с]пиридины (II а–м).

А. Растворяли 5 ммоль 4-арил(гетарил)спинацеамина (I а–м) в 10 мл 10 %-й серной кислоты и при интенсивном перемешивании и нагреве до 80 °С прибавляли по каплям раствор 10 ммоль персульфата аммония в 5 мл воды в течение 0.5 ч. По окончании добавления реакцию смесь выдерживали в данных условиях 3 ч. После охлаждения смесь подщелачивали Na₂CO₃ до pH ~9. Выпавший в осадок продукт реакции отфильтровывали и перекристаллизовывали из воды.

Б. Растворяли 5 ммоль 4-арил(гетарил)спинацеамина (III а–м) в 10 мл 10 %-й серной кислоты и прибавляли по каплям раствор 10 ммоль персульфата аммония в 5 мл воды при интенсивном перемешивании и нагреве до 80 °С в течение 0.5 ч. По окончании прибавления реакцию смесь выдерживали в данных условиях 5–7 ч. После охла-

ждения смесь подщелачивали Na_2CO_3 до pH ~9. Выпавший в осадок продукт реакции отфильтровывали и перекристаллизовывали из воды.

4-Фенилимидазо[4,5-с]пиридин (II а). А. Выход 69 %, т.пл. 81—83 °С. По данным [3] т.пл. 81—83 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 7.58—7.68 м (3H, C_6H_5), 7.74 д (1H, H^7 , $J=5.7$ Гц), 8.15—8.21 м (2H, C_6H_5), 8.47 д (1H, H^6 , $J=5.7$ Гц), 8.50 с (1H, H^2).

Найдено, %: С 73.75; Н 4.73; N 21.45. $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{N}_3$. Вычислено, %: С 73.83; Н 4.65; N 21.52.

Б. Выход 69 %, т.пл. 82—83 °С.

*4-(*n*-Метоксифенил)имидазо[4,5-с]пиридин (II б).* А. Выход 66 %, т.пл. 185—186 °С. По данным [3] т.пл. 185—187 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 3.85 с (3H, OCH_3), 7.07 д (2H, $\text{H}^{3,5}$, C_6H_4 , $J=6.2$ Гц), 7.35 д (1H, H^7 , $J=6.0$ Гц), 8.12 с (1H, H^2), 8.31 д (2H, $\text{H}^{2,6}$, C_6H_4 , $J=6.2$ Гц), 8.45 д (1H, H^6 , $J=6.0$ Гц).

Найдено, %: С 69.20; Н 4.98; N 18.55. $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}$. Вычислено, %: С 69.32; Н 4.92; N 18.66.

Б. Выход 71 %, т.пл. 185—187 °С.

*4-(*n*-Бромфенил)имидазо[4,5-с]пиридин (II в).* А. Выход 78 %, т.пл. 217—219 °С. По данным [3] т.пл. 216—218 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 7.55 д (1H, H^7 , $J=4.8$ Гц), 7.72 д (2H, $\text{H}^{3,5}$, C_6H_4 , $J=8.4$ Гц), 8.30 с (1H, H^2), 8.39 д (2H, $\text{H}^{2,6}$, C_6H_4 , $J=8.4$ Гц), 8.53 д (1H, H^6 , $J=4.8$ Гц).

Найдено, %: С 52.51; Н 3.08; N 15.25. $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{BrN}_3$. Вычислено, %: С 52.58; Н 2.94; N 15.33.

Б. Выход 68 %, т.пл. 217—218 °С.

*4-(*n*-Бензилоксифенил)имидазо[4,5-с]пиридин (II г).* А. Выход 68 %, т.пл. 230—232 °С. По данным [3] т.пл. 231—232 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 5.25 м (2H, CH_2), 7.32 д (2H, $\text{H}^{3,5}$, C_6H_4 , $J=8.5$ Гц), 7.37—7.47 м (5H, C_6H_5), 8.05 д (1H, H^7 , $J=6.6$ Гц), 8.37 д (2H, $\text{H}^{2,6}$, C_6H_4 , $J=8.5$ Гц), 8.53 д (1H, H^6 , $J=6.6$ Гц), 8.75 с (1H, H^2).

Найдено, %: С 75.67; Н 5.13; N 13.88. $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}$. Вычислено, %: С 75.73; Н 5.02; N 13.94.

Б. Выход 70 %, т.пл. 230—232 °С.

4-(3,4,5-Триметоксифенил)имидазо[4,5-с]пиридин (II д). А. Выход 68 %, т.пл. 148—150 °С. По данным [3] т.пл. 148—150 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 3.90 с (9H, 3OCH_3), 7.35 д (1H, H^7 , $J=6.0$ Гц), 7.79 с (2H, C_6H_2), 8.20 с (1H, H^2), 8.43 д (1H, H^6 , $J=6.0$ Гц).

Найдено, %: С 63.12; Н 5.35; N 14.60. $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_3$. Вычислено, %: С 63.15; Н 5.30; N 14.73.

Б. Выход 58 %, т.пл. 147—149 °С.

4-(Пиридин-3-ил)имидазо[4,5-с]пиридин (II е). А. Выход 71 %, т.пл. 253—254 °С. По данным [3] т.пл. 252—254 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 7.63 т

(1H, H^5), 7.69 д (1H, H^7 , $J=5.6$ Гц), 8.54 д (1H, H^6 , $J=5.6$ Гц), 8.55 с (1H, H^2), 8.72 д (1H, H^4 , $J=7.2$ Гц), 9.07 д (1H, H^6 , $J=7.2$ Гц), 9.94 с (1H, H^2).

Найдено, %: С 67.26; Н 4.12; N 28.43. $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{N}_4$. Вычислено, %: С 67.33; Н 4.11; N 28.56.

Б. Выход 65 %, т.пл. 252—253 °С.

4-(Пиридин-4-ил)имидазо[4,5-с]пиридин (II ж). А. Выход 60 %, т.пл. 272—274 °С. По данным [4] т.пл. 273—275 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 7.60 д (1H, H^7 , $J=5.3$ Гц), 8.43 д (1H, H^6 , $J=5.3$ Гц), 8.47 с (1H, H^2), 8.61 д (2H, $\text{H}^{2,6}$, $J=4.5$ Гц), 8.66 д (2H, $\text{H}^{3,5}$, $J=4.5$ Гц).

Найдено, %: С 67.29; Н 4.15; N 28.49. $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{N}_4$. Вычислено, %: С 67.33; Н 4.11; N 28.56.

Б. Выход 55 %, т.пл. 271—273 °С.

4-(Тиен-2-ил)имидазо[4,5-с]пиридин (II з). А. Выход 55 %, т.пл. 199—200 °С. По данным [4] т.пл. 198—200 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 7.36 т (1H, H^4), 7.86 д (1H, H^7 , $J=5.5$ Гц), 8.03 д (1H, H^3 , $J=4.6$ Гц), 8.30 д (1H, H^6 , $J=5.5$ Гц), 8.41 д (1H, H^5 , $J=4.6$ Гц), 8.67 с (1H, H^2).

Найдено, %: С 59.63; Н 3.52; N 20.79; S 15.78. $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{N}_3\text{S}$. Вычислено, %: С 59.68; Н 3.51; N 20.88; S 15.93.

Б. Выход 78 %, т.пл. 197—199 °С.

4-(Хинолин-8-ил)имидазо[4,5-с]пиридин (II и). А. Выход 60 %, т.пл. 300 °С. По данным [4] т.пл. > 300 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 7.71—7.84 м (1H, H^6), 7.97 д (1H, H^7 , $J=7.5$ Гц), 8.20—8.27 м (2H, $\text{H}^{4,5}$), 8.55 д (1H, H^7 , $J=7.6$ Гц), 8.76 с (1H, H^2), 8.75—9.15 м (2H, $\text{H}^{2,3}$), 9.86 д (1H, H^6 , $J=7.6$ Гц).

Найдено, %: С 73.02; Н 4.15; N 22.67. $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{N}_4$. Вычислено, %: С 73.15; Н 4.09; N 22.75.

Б. Выход 62 %, т.пл. >300 °С.

4-(1,3-Диметил-2-оксобензимидазол-5-ил)имидазо[4,5-с]пиридин (II к). А. Выход 60 %, т.пл. 228—229 °С. По данным [4] т.пл. 226—228 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 3.33 с (6H, 2CH_3), 7.30 д (1H, H^7 , $J=8.0$ Гц), 7.84 д (1H, H^6 , $J=8.0$ Гц), 8.35—8.39 м (3H, C_6H_3), 8.78 с (1H, H^2).

Найдено, %: С 64.43; Н 4.72; N 24.97. $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O}$. Вычислено, %: С 64.50; Н 4.69; N 25.08.

Б. Выход 60 %, т.пл. 225—227 °С.

4-(1-Фенил-3-метилтиразол-4-ил)имидазо[4,5-с]пиридин (II л). А. Выход 61 %, т.пл. 105—106 °С. По данным [4] т.пл. 103—105 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.68 с (3H, CH_3), 7.20—7.80 м (6H, C_6H_5 , H^2), 8.20—8.42 м (2H, H^7 , H^5), 9.33 д (1H, H^6 , $J=8.0$ Гц).

Найдено, %: С 69.68; Н 4.79; N 25.37. $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_5$. Вычислено, %: С 69.80; Н 4.76; N 25.44.

Б. Выход 54 %, т.пл. 100—102 °С.

4-(1,3-Дифенилпиразол-4-ил)имидазо[4,5-с]пиридин (II м). А. Выход 63 %, т.пл. 176—177 °С. По данным [4] т.пл. 175—177 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 7.30–7.75 м (10H, 2C₆H₅), 7.82–8.00 м (2H, H², H⁵), 8.35 д (1H, H⁷, J=7.5 Гц), 9.17 д (1H, H⁶, J=7.5 Гц).

Найдено, %: С 74.69; Н 4.55; N 20.65. C₂₁H₁₅N₅.
Вычислено, %: С 74.75; Н 4.48; N 20.76.

Б. Выход 30 %, т.пл. 173—175 °С.

РЕЗЮМЕ. Розроблено метод синтезу важкодоступних 4-арил(гетарил)-заміщених імідазо[4,5-с]піридину — перспективних синтонів для отримання біологічно активних сполук шляхом дегідрування 4-арил(гетарил)-заміщених спінацеаміну та спінацину за допомогою персульфату амонію в м'яких умовах.

SUMMARY. The method of synthesis of 4-aryl(hetaryl)imidazo[4,5-c]pyridines by dehydrogenation of 4-aryl(hetaryl)spinaceamines and spinacines in the soft conditions is developed. The 4-aryl(hetaryl)imidazo[4,5-c]pyridines are perspective synthones for obtaine of biological active compounds.

Институт физико-органической химии и углекислоты им. Л.М. Литвиненко НАН Украины, Донецк
Донецкий национальный университет

1. Cain M., Guzman F., Cook J. et al. // Heterocycles. -1982. -**19**. -P. 1003.
2. Gautam R.K., Fujii S., Nishida M. et al. // J. Heterocyclic Chem. -1994. -**31**. -P. 453.
3. Смоляр Н.Н., Абрамянц М.Г., Ютилов Ю.М. // Журн. орган. химии. -2006. -**42**, № 4. -С. 560—563.
4. Смоляр Н.Н., Абрамянц М.Г., Завязкина Т.И. и др. // Там же. -2009. -**45**, № 8. -С. 1228—1231.
5. Девис Д., Перрет М. Свободные радикалы в органическом синтезе. -М.: Мир, 1980.
6. Сергучев Ю.А., Белецкая И.П. // Успехи химии. -1980. -**49**, № 12. -С. 2257—2285.
7. Minisci F. // Synthesis. -1973. -№ 1. -P. 1—24.
8. Ютилов Ю.М., Смоляр Н.Н. // Журн. орган. химии. -1990. -**26**, № 3. -С. 683—685.
9. Ютилов Ю.М., Смоляр Н.Н. // Там же. -1996. -**32**, № 7. -С. 1085—1088.
10. Stocker F.B., Fordice M.W., Larson J.K., Thorstenson J.H. // J. Org. Chem. -1966. -**31**. -P. 2380—2383.
11. Ютилов Ю.М., Абрамянц М.Г., Смоляр Н.Н. // Журн. орган. химии. -2001. -**37**, № 1. -С. 129—134.

Поступила 03.11.2009

УДК 544.431.7:544.773.32

Т.М. Івлєва, В.В. Моренко, А.М. Ніколаєвський

ВПЛИВ ФЕНОЛЬНИХ АНТИОКСИДАНТІВ НА ОКИСНЕННЯ КУМОЛУ В ЕМУЛЬСІЇ

З метою отримання тестової моделі для оцінки антиоксидантної дії сполук у гетерогенних системах досліджено закономірності окиснення кумолу в емульсії. Визначено оптимальні умови окиснення. Досліджено дію ряду фенольних антиоксидантів на автоокиснення кумолу в водно-органічній системі. Встановлено, що в емульсії більш ефективними є антиоксиданти, які локалізовані переважно в органічній фазі. В цілому антиоксидантна дія фенолів в емульсії визначається їх розподілом між фазами системи, активністю в реакції з пероксидними радикалами субстрату, можливістю орієнтації на міжфазній поверхні, здатністю до реакцій непродуктивного витрачання.

ВСТУП. Емульсійні системи відіграють ключову роль у виробництві продуктів харчування, косметичних і фармацевтичних препаратів. Органічна основа таких продуктів може зазнавати окиснення під дією кисню повітря, світла, температури, внаслідок чого в емульсійних продуктах накопичуються неприємні на смак і запах, шкідливі для здоров'я людини речовини [1, 2]. Сповільнити та-

кі процеси можна шляхом введення спеціальних добавок — антиоксидантів, але, на жаль, досі не існує конкретних рекомендацій про те, які саме антиоксиданти і в якій кількості необхідно застосовувати для уповільнення процесів окиснення органічної складової емульсії. Багато досліджень у даному напрямі проводиться на прикладі реальних емульсій — майонези, маргарини, соуси і т.д.,

© Т.М. Івлєва, В.В. Моренко, А.М. Ніколаєвський, 2010