

КРАТКОЕ СООБЩЕНИЕ

УДК 547.827+547.822.7

КВАТЕРНИЗАЦИЯ 2-ЭТОКСИКАРБОНИЛАМИНОПИРИДИНА
ФЕНАЦИЛБРОМИДАМИ

© 2024 г. Д. А. Ломов*

ФГБНУ “Институт физико-органической химии и углехимии им. Л.М. Литвиненко”,
Россия, 283048 Донецк, ул. Розы Люксембург, 70
*e-mail: lomov_dmitrii@mail.ru

Поступила в редакцию 28.11.2023 г.

После доработки 12.12.2023 г.

Принята к публикации 14.12.2023 г.

Взаимодействие эквимольных количеств 2-этоксикарбониламинопиридина с фенацилбромидами в ацетонитриле приводит к 2-арил-1-(этоксикарбонил)-2-гидрокси-2-фенил-2,3-дигидро-1*H*-имидазо[1,2-*a*]пиридиныя бромидам. При кипячении данных соединений в уксусном ангидриде с последующей обработкой карбонатом калия образуются 2-арилилимидазо[1,2-*a*]пиридины.

Ключевые слова: 2-арилилимидазо[1,2-*a*]пиридин, 2-этоксикарбониламинопиридин, кватернизация, фенацилбромид, циклизация

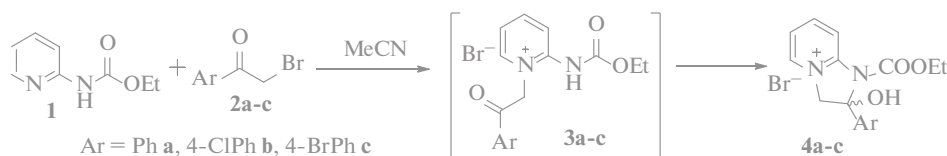
DOI: 10.31857/S0514749224080074 EDN: RADLZV

Производные имидазо[1,2-*a*]пиридина в настоящее время интенсивно изучаются [1]. Это связано с тем, что они были признаны одними из универсальных блоков в конструировании потенциальных биологически активных соединений с широким спектром фармакологических эффектов. В настоящее время в клиническую практику введен ряд лекарственных препаратов – производных имидазо[1,2-*a*]пиридина, в числе которых анксиолитики Necopidem®, Sarpidem®, Zolpidem® и Alpidem®, противоязвенный препарат Zolimidine®, кардиотонический агент Olprinone®, а также анальгетик Microprofen® [2, 3].

В ходе изучения реакции кватернизации 2-этоксикарбониламинопиридина (**1**) замещенными фенацилбромидами **2a–c** обнаружено неожиданное образование с выходами 54–65% производных 2-арил-2-гидрокси-2,3-дигидро-1*H*-имидазо[1,2-*a*]пиридиныя бромидов **4a–c** (схема 1).

Можно предположить, что образующиеся *in situ* четвертичные фенацилиевые соли **3a–c** в условиях реакции претерпевают внутримолекулярную экзо-тригональную циклизацию [4], приводящую к солям **4a–c**. Следует отметить, что соль схожего строения синтезирована ранее при взаимодействии 2-аминопиридина с этиловым эфиром бромпириновинной кислоты [5]. В спектрах ЯМР ¹H соеди-

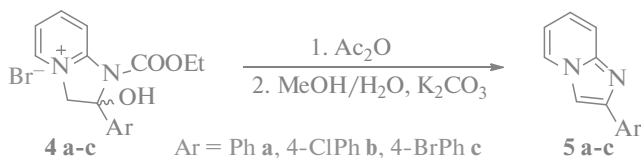
Схема 1



нений **4a–c** присутствуют сигналы протонов этокси-карбонильной группы при 0.76–0.78 и 3.99–4.01 м.д., а также сигнал гидроксильного протона при 8.30–8.41 м.д. Протоны циклической метиленовой группы являются диастереотопными, и в ЯМР ^1H спектрах их сигналы проявляются в виде 2 дублетов при 4.96–5.02 и 5.07–5.16 м.д. с константами спин-спинового взаимодействия (КССВ) 14.0–14.4 Гц. В спектрах ЯМР ^{13}C солей **4a–c** присутствуют сигналы атома углерода циклической метиленовой группы при 65.6–66.4 м.д., а также сигналы узлового атома углерода у арильного заместителя при 91.2–92.0 м.д.

2-Арил-1-(этоксикарбонил)-2-гидрокси-2,3-дигидро-1*H*-имидазо[1,2-*a*]пиридиния бромиды **4a–c** легко подвергаются ароматизации. Так, нагревание данных соединений в уксусном ангидриде с последующей обработкой раствором поташа (метод А) дает с выходами 71–87% 2-арилилимидазо[1,2-*a*]пиридины **5a–c** (схема 2) [6].

Схема 2



Следует отметить, что сплавление эквимольных количеств соединений **1** и **2a–c** при 125–130 °С с последующей обработкой раствором K_2CO_3 (метод Б) также приводит к 2-арилилимидазо[1,2-*a*]пиридинам **5a–c**, но с меньшими выходами.

2-Этоксикарбониламинопиридин (1). Получен по методу из литературы [7]. Выход 8.2 г (77%), т.пл. 98–100 °С (гептан). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO-}d_6$), δ , м.д.: 1.17 т (3H, CH_2CH_3 , J 7.2 Гц), 4.07 к (2H, CH_2CH_3 , J 7.2 Гц), 6.97 расщепленный т (1H, J 6.0, 0.8 Гц), 7.68 расщепленный т (1H, J 7.6, 2.0 Гц), 7.77 д (1H, J 8.4 Гц), 8.19 д (1H, J 4.8 Гц), 10.09 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMCO-}d_6$), δ , м.д.: 14.3 (CH_2CH_3), 60.3 (CH_2CH_3), 112.0 (CH), 118.4 (CH), 138.0 (CH), 147.6 (CH), 152.1, 153.4 (NHCOO).

Четвертичные соли 4a–c. *Общая методика.* Растворили 2.0 г (12.04 ммоль) соединения **1** в 35

мл сухого ацетонитрила. Прибавляли к раствору эквимольное количество соответствующего фенацилбромида **2a–c** и смесь кипятили с обратным холодильником в течение 4 ч. Отгоняли ацетонитрил досуха, твердый остаток обрабатывали на холоде сухим ацетоном. Осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из пропанола.

1-(Этоксикарбонил)-2-гидрокси-2-фенил-2,3-дигидро-1*H*-имидазо[1,2-*a*]пиридиния бромид (4a). Выход 2.37 г (54%), т.пл. 130–132 °С. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO-}d_6$), δ , м.д.: 0.76 т (3H, CH_2CH_3 , J 7.2 Гц), 4.01 расщепленный к (2H, CH_2CH_3 , J 7.2 Гц), 5.02 д (1H, HCH , J 14.4 Гц), 5.16 д (1H, HCH , J 14.4 Гц), 7.40–7.45 м (3H, Ph), 7.69–7.75 (3H, Ph, Py), 8.26 д (1H, J 8.8 Гц, Py), 8.30 с (1H, OH), 8.55 т (1H, J 8.0 Гц, Py), 8.82 д (1H, J 5.6 Гц, Py). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMCO-}d_6$), δ , м.д.: 13.0 (CH_2CH_3), 62.9 (CH_2CH_3), 66.4 (CH_2), 91.7 (COH), 113.7 (CH), 120.1 (CH), 125.7 (2CH), 128.0 (2CH), 128.4 (CH), 139.2 (CH), 139.6, 147.1 (CH), 148.6, 149.9 (NCOO). Найдено, %: C 52.54; H 4.72; N 7.62. $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{BrN}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: C 52.62; H 4.69; N 7.67.

2-(4-Хлорфенил)-1-(этоксикарбонил)-2-гидрокси-2,3-дигидро-1*H*-имидазо[1,2-*a*]пиридиния бромид (4b). Выход 2.98 г (62%), т.пл. 174–176 °С. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO-}d_6$), δ , м.д.: 0.77 т (3H, CH_2CH_3 , J 6.8 Гц), 4.00 расщепленный к (2H, CH_2CH_3 , J 6.8 Гц), 4.96 д (1H, HCH , J 14.4 Гц), 5.10 д (1H, HCH , J 14.4 Гц), 7.45 д (2H, J 8.0 Гц, Ph), 7.65 т (1H, J 8.4 Гц, Py), 7.69 д (2H, J 7.2 Гц, Ph), 8.20 д (1H, J 8.8 Гц, Py), 8.41 с (1H, OH), 8.49 т (1H, J 8.4 Гц, Py), 8.76 д (1H, J 5.6 Гц, Py). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMCO-}d_6$), δ , м.д.: 13.1 (CH_2CH_3), 63.1 (CH_2CH_3), 65.6 (CH_2), 91.2 (COH), 113.8 (CH), 120.2 (CH), 127.8 (2CH), 127.9 (2CH), 129.4 (CH), 133.2, 139.1, 147.2 (CH), 148.5, 149.8 (NCOO). Найдено, %: C 47.99; H 4.06; N 7.09. $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{BrClN}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: C 48.08; H 4.04; N 7.01.

2-(4-Бромфенил)-1-(этоксикарбонил)-2-гидрокси-2,3-дигидро-1*H*-имидазо[1,2-*a*]пиридиния бромид (4c). Выход 3.47 г (65%), т.пл. 148–150 °С. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO-}d_6$), δ , м.д.: 0.78 т (3H, CH_2CH_3 , J 6.8 Гц), 3.99 расщепленный к (2H,

CH_2CH_3 , J 7.6 Гц), 4.99 д (1H, HCH , J 14.0 Гц), 5.07 д (1H, HCH , J 14.0 Гц), 7.55–7.64 м (4H, Ph), 7.67 т (1H, J 6.0 Гц, Py), 8.20 д (1H, J 8.8 Гц, Py), 8.35 с (1H, OH), 8.49 т (1H, J 7.6 Гц, Py), 8.72 д (1H, J 6.0 Гц, Py). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 13.7 (CH_2CH_3), 63.8 (CH_2CH_3), 66.2 (CH_2), 92.0 (COH), 114.6 (CH), 120.9 (CH), 122.5, 128.8 (2CH), 129.9, 131.7 (2CH), 139.8 (CH), 147.8 (CH), 149.2, 150.4 (NCOO). Найдено, %: С 43.19; Н 3.67; N 6.38. $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: С 43.27; Н 3.63; N 6.31.

2-Арилимидазо[1,2-*a*]пиридины 5а–с. *Общая методика.* Метод А. Смесь 5.20 ммоль четвертичной соли **4а–с** в 5 мл уксусного ангидрида нагревали с обратным холодильником в течение 3–3.5 ч. Избыток уксусного ангидрида отгоняли досуха под вакуумом. Твердый остаток обрабатывали ацетоном, осадок отфильтровывали и нагревали с водно-метанольным раствором поташа (5.5 ммоль) в течение 30 мин. Отгоняли метанол, продукты реакции отфильтровывали, промывали водой и перекристаллизовывали из толуола.

Метод Б. Смесь эквимольных количеств соединения **1** и соответствующего фенацилбромида **2а–с** нагревали 3 ч при 125–130°C. Твердый плав измельчали, обрабатывали ацетоном, осадок отфильтровывали и кипятили с водно-метанольным раствором поташа как указано выше. Продукты перекристаллизовывали из толуола.

2-Фенилимидазо[1,2-*a*]пиридин (5а). Выход 0.88 г (87%), т.пл. 134–136°C (136–137°C [6]). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 6.87 т (1H, J 6.4 Гц, Py), 7.23 т (1H, J 8.0 Гц, Py), 7.31 т (1H, J 7.2 Гц, Ph), 7.42 т (2H, J 7.6 Гц, Ph), 7.57 д (1H, J 9.2 Гц, Py), 7.96 д (2H, J 7.2 Гц, Ph), 8.38 с (1H, H^3), 8.51 д (1H, J 6.8 Гц, Py). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 109.6 (C^3H), 112.7 (CH), 117.0 (CH), 125.5 (CH), 126.0 (2CH), 127.3 (CH), 128.2 (CH), 129.2 (2CH), 134.3, 144.8, 145.3. Найдено, %: С 79.43; Н 6.20; N 14.22. $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2$. Вычислено, %: С 79.56; Н 6.16; N 14.27.

2-(4-Хлорфенил)имидазо[1,2-*a*]пиридин (5б). Выход 0.85 г (71%), т.пл. 200–202°C (201–202°C [6]). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 7.46–7.54 м (1H, Py), 7.78 д (2H, J 8.4 Гц, Ph), 7.89 д (2H, J 8.4 Гц, Ph), 7.96 д (2H, J 4.0 Гц, Py), 8.89 с (1H, H^3), 8.91 д (1H,

J 6.8 Гц, Py). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 112.2 (C^3H), 112.6 (CH), 117.9 (CH), 124.2 (CH), 126.3, 128.6 (2CH), 129.6 (CH), 133.0 (2CH), 134.1 (CH), 135.0, 140.8. Найдено, %: С 67.59; Н 4.83; N 11.17. $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{ClN}_2$. Вычислено, %: С 67.68; Н 4.81; N 12.14.

2-(4-Бромфенил)имидазо[1,2-*a*]пиридин (5с). Выход 1.04 г (73%), т.пл. 213–215°C (216°C [6]). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 6.90 т (1H, J 6.8 Гц, Py), 7.25 т (1H, J 8.0 Гц, Py), 7.57 д (1H, J 9.2 Гц, Py), 7.61 д (2H, J 8.4 Гц, Ph), 7.91 д (2H, J 8.4 Гц, Ph), 8.43 с (1H, H^3), 8.51 д (1H, J 6.8 Гц, Py). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 110.0 (C^3H), 112.9 (CH), 117.1 (CH), 121.2, 125.8 (CH), 127.4 (CH), 128.0 (2CH), 129.2, 132.1 (2CH), 133.6, 136.0. Найдено, %: С 56.64; Н 4.05; N 10.15. $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{BrN}_2$. Вычислено, %: С 56.75; Н 4.03; N 10.18.

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C записаны на приборе BRUKER AVANCE^{II} (Германия) (400 и 100 МГц, соответственно) в ДМСО- d_6 , внутренний стандарт ТМС. Содержание углерода и водорода определено массовым методом Прегля, азота — газометрическим микрометодом Дюма. Температуры плавления синтезированных соединений определены на нагревательном приборе типа Voetius и не подвергались коррекции. Использовали 2-аминопиридин фирмы Lancaster, этилхлорформиат фирмы ALDRICH и фенацилбромида марки ХЧ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Установлено, что при взаимодействии 2-этоксикарбониламинопиридина с фенацилбромидами образуются ранее неописанные 2-арил-2-гидрокси-2,3-дигидро-1*H*-имидазо[1,2-*a*]пиридиния бромиды. Полученные соли легко ароматизируются, давая 2-арилимидазо[1,2-*a*]пиридины, которые получены также сплавлением 2-этоксикарбониламинопиридина с фенацилбромидами.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, бюджетная тема “Разработка новых методов синтеза конденсированных азациклов с фрагментами пиррола, имидазола и пиридина, обладающих широким спектром биологической активности” (FRES-2023-0004).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ

Ломов Дмитрий Александрович,
<https://orcid.org/0000-0001-9955-6225>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Panda J., Raiguru B.P., Mishra M., Mohapatra S., Nayak S. *ChemistrySelect*. **2022**, 7, e202103987. doi 10.1002/slct.202103987
2. Samanta S., Kumar S., Aratikatla E.K., Ghorpade S.R., Singh V. *RSC Med. Chem.*, **2023**, 14, 644–657. doi 10.1039/d3md00019b
3. Kurteva V. *ACS Omega* **2021**, 6, 35173–35185. doi 10.1021/acsomega.1c03476
4. Джилкрист Т. *Химия гетероциклических соединений*, М.: Мир, **1996**, 83.
5. Groselj U., Bezensek J., Meden A., Svete J., Stanovnik B., Oblak M., Anderluh P.S., Urleb U. *Heterocycles* **2008**, 75, 1355–1370. doi 10.3987/COM-07-11303
6. Le Z.-G., Xie Z.-B., Xu J.-P. *Molecules* **2012**, 17, 13368–13375. doi 10.3390/molecules171113368
7. Katritzky A.R. *J. Chem. Soc.*, **1956**, 2063–2066. doi 10.1039/JR9560002063

Quaternization of 2-Ethoxycarbonylaminopyridine with Phenacylbromides

D. A. Lomov*

*L.M. Litvinenko Institute of Physical Organic and Coal Chemistry,
 ul. Rosy Luxemburg, 70, Donetsk, 283048 Russia*

**e-mail: lomov_dmitrii@mail.ru*

Received November 28, 2023; Revised December 12, 2023; Accepted December 14, 2023

The interaction of equimolar amounts of 2-ethoxycarbonylaminopyridine with phenacyl bromides in acetonitrile leads to 2-aryl-1-(ethoxycarbonyl)-2-hydroxy-2-phenyl-2,3-dihydro-1*H*-imidazo[1,2-*a*]pyridinium bromides. When these compounds are boiled in acetic anhydride followed by treatment with potassium carbonate, 2-arylimidazo[1,2-*a*]pyridines are formed.

Keywords: 2-arylimidazo[1,2-*a*]pyridine, 2-ethoxycarbonylaminopyridine, quaternization, phenacyl bromide, cyclization