

УДК 547.821+ 547.781

Л. Потіха, канд. хім. наук, potikha_l@mail.ru,
В. Ковтуненко, д-р хім. наук,
А. Шелепюк, асп.,
КНУ імені Тараса Шевченка, Київ**ЕЛЕКТРОФІЛЬНЕ ЗАМІЩЕННЯ В СОЛЯХ 6,8-ДІАРИЛ-1H-ІМІДАЗО[1,2-а]ПІРИДИНІЮ**

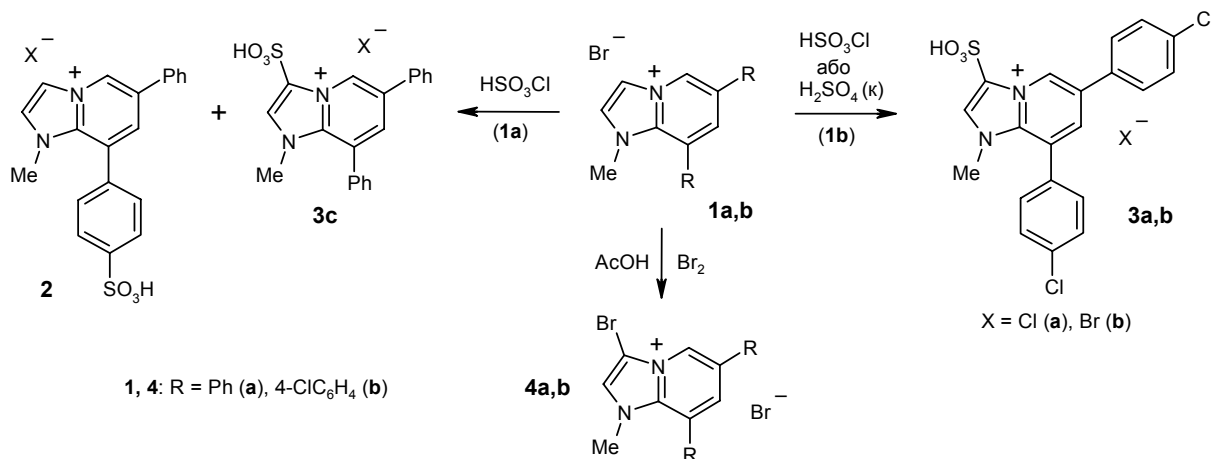
Досліджено електрофільне заміщення в катіоні 1H-імідазо[1,2-а]піридин-4-ію та розроблено методи синтезу галогенідів 6,8-біс(4-хлорофеніл)-1-метил-3-сульфо-1H-імідазо[1,2-а]піридин-4-ію і 3-бромо-6,8-діарил-1-метил-1H-імідазо[1,2-а]піридин-4-ію.

Ключові слова: сульфурвання, бромовання, катіон 1H-імідазо[1,2-а]піридин-4-ію, 3-сульфоімідазо[1,2-а]піридин, 3-бромоімідазо[1,2-а]піридин.

Вступ. Гетероциклічна система імідазо[1,2-а]піридину є основою ряду речовин з високим рівнем протівірусної [1], протигрибкової [2] активності, ефективних психотропних засобів [3], інгібіторів β-амілоїду [4] та антагоністів брадикінінових рецепторів (B₂) [5]. Для солей імідазо[1,2-а]піридину також виявлено високий рівень антибактеріальної [6-8], антимускаринової [9] активності та запропоновано використання їх як ефективних препаратів для лікування психоневрологічних розладів [10]. Значна частина цих сполук отримана шляхом хімічної модифікації їх простіших представників. В деяких схемах для цього застосовувалось електрофільне заміщення в системі імідазо[1,2-а]піридину, однак, майже виключно, в незаміщених в положенні 1 похідних (вільні основи) [1, 11-16]. Електрофільне заміщення в катіоні іміда-

зо[1,2-а]піридину описано лише на прикладі солі 1,2-диметилімідазо[1,2-а]піридину [17] і показано, що таке перетворення (реакції нітрування, бромовання та ацилювання) відбувається досить легко з утворенням 3-заміщених продуктів. Втім, при наявності в структурі солі імідазо[1,2-а]піридину замісників, які здатні виявляти високу активність в умовах електрофільного заміщення, питання напрямку реакції залишається відкритим.

Метою цієї роботи було вивчення можливості модифікації структури солей діарилзаміщених імідазо[1,2-а]піридину шляхом електрофільного заміщення. Для цього вивчено взаємодію бромідів 6,8-діарил-1-метил-1H-імідазо[1,2-а]піридин-4-ію **1a,b** з сульфуючими реагентами та бромом.



Реакція сульфурвання похідних імідазо[1,2-а]піридину відома лише для незаміщених при N(1) похідних і здійснена при тривалому нагріванні з хлорсульфоновою кислотою в хлороформі з утворенням 3-сульфонової кислоти [14], або дією SO₃ при охолодженні з утворенням 1-сульфонату [18]. 1-Алкілзаміщені солі **1** легко розчиняються в кислотах, що дозволило провести реакції з сульфуючими реагентами без використання розчинників. Нами встановлено, що бромід 6,8-дифеніл-1-метил-1H-імідазо[1,2-а]піридин-4-ію **1a** активно реагує з HSO₃Cl при охолодженні реакційної суміші з утворенням суміші продуктів сульфурвання різної будови, розділення якої утруднене через низьку хроматографічну рухливість та недостатню відмінність в розчинності її компонентів. Згідно з даними спектру ЯМР ¹H основним компонентом (~80 %) одержаної суміші є продукт електрофільного заміщення в одному з бензенових циклів. На це вказує збереження в спектрі сигналів імідазольного (H-2, H-3) і піридинового (H-5, H-7) циклів, та зміна картини резонансу протонів бензенових циклів: група сигналів інтенсивністю 9H, з яких три

спростерігаються у вигляді чітких двопротонних дублетів. Наявність двох дублетів з більшою КССВ (³J = 8,0 Гц) свідчить про присутність *пара*-заміщеного фенільного фрагменту в молекулі. Виходячи з аналізу розподілу електронної густини у вихідній солі **1a**, який підтверджується положенням сигналів фенільних замісників в спектрі ЯМР ¹H [19], найбільш імовірний напрямок реакції є утворення продукту заміщення по 8-фенільному циклу – сполуки з будовою **2**.

На відміну від **1a** взаємодія бромиду 6,8-біс(4-хлорофеніл)похідної **1b** з HSO₃Cl відбувається більш однозначно – з утворенням одного продукту електрофільного заміщення по гетероциклічному фрагменту, про що свідчить відсутність в спектрах ЯМР ¹H одного з чотирьох характерних для вихідної системи однопротонних сигналів в області резонансу H-3, H-5. До аналогічного результату, але з більшим виходом (50 %), веде помірне нагрівання солі **1b** в концентрованій сірчаній кислоті. Однак, відмінності в даних елементних аналізів та деякі відмінності спектральних характеристик продукту

ктів реакцій спонукали нас до більш детального вивчення доказів їх будови.

Зважаючи на наявність в реакційному середовищі потенційного відновника (HBr) заздалегідь важко передбачити не тільки напрямок процесу, але й ступінь окиснення Сульфуру в кінцевому продукті. Тому для остаточного вирішення питання структури продуктів перетворення проведено більш детальне вивчення методом ЯМР продукту реакції з H_2SO_4 (**3b**): виміряні спектри гомоядерної 1H - 1H кореляції COSY і NOESY, та спектри гетероядерної кореляції 1H - ^{13}C через один хімічний зв'язок (HMQC) та через 2–3 зв'язки (HMBC). Одержані дані (рис. 1) дозволяють однозначно встановити положення замісника – при атомі C(3) імідазольного фрагменту, та віднести його будову до сульфогрупи на підставі величини хімічного зсуву атому Карбону зв'язаного з атомом Сульфуру ($\delta C = 100,46$ м.ч.). Відмінності в положеннях сигналів протонів імідазо[1,2-а]піридинового циклу (H-2, H-5, H-7) та орто-протонів 6-арильного фрагменту (H-2', H-6') продуктів сульфування HSO_3Cl (**3a**) та H_2SO_4 (**3b**) не перевищують 0,2 м.ч. Враховуючи подібність картини поглинання в ІЧ спектрах продуктів реакцій в області коливань ароматичних зв'язків, відмінності в ЯМР спектрах пов'язані, очевидно, з природою аніону в солі та ступенем асоціації його з катіоном. Згідно даним елементного аналізу з реакційного середовища були виділені відповідно хлорид **3a** та бромід **3b**.

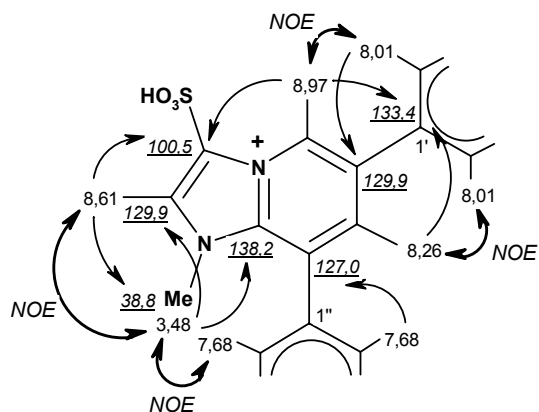


Рис. 1. Кореляції HMBC і NOESY для катіону 6,8-біс(4-хлорофеніл)-1-метил-3-сульфо-1H-імідазо[1,2-а]піридин-4-ію

Результати сульфування солі **1b** дозволяють зробити висновок про будову мінорного продукту сульфування солі **1a**, яка за даними спектру ЯМР 1H відповідає 3-сульфопохідній **3c**.

При помірному нагріванні солей **1a,b** з бромом в оцтовій кислоті в обох випадках отримано продукти електрофільного заміщення по положенню 3 системи імідазо[1,2-а]піридинію – броміди 3-бromo-6,8-діарил-1-метил-1H-імідазо[1,2-а]піридин-4-ію (**4a,b**). З цим узгоджуються помітні, у порівнянні з вихідними сполуками [19, 20], парамагнітні зсуви сигналів протону імідазольного фрагменту (на 0,2-0,3 м.ч.) та H-7 (на 0,1 м.ч.) в γ -положенні піридинового циклу, які спостерігаються в тих же областях, що і в продуктах сульфування **3**.

Експериментальна частина. Спектри ЯМР 1H (400 МГц) та ЯМР ^{13}C (100 МГц) записані на спектрометрі Varian Mercury 400 в $DMCO-d_6$, внутрішній стандарт TMS, ІЧ спектри – на приладі Perkin Elmer BX в KBr. Температури плавлення виміряні на нагрівальному приладі Тіле. Елементні аналізи виконано за допомо-

гою універсального CHNS-аналізатора Vario MICRO Cube.

Хлорид 6,8-біс(4-хлорофеніл)-1-метил-3-сульфо-1H-імідазо[1,2-а]піридин-4-ію (3a). Суміш 2,17 г (5 ммоль) броміду 6,8-біс(4-хлорофеніл)-1-метил-1H-імідазо[1,2-а]піридин-4-ію **1b** та 5 мл HSO_3Cl перемішують при охолодженні ($0^\circ C$) 2,5 години до повного розчинення твердої речовини. Розчин виливають на 10 г подрібненого льоду. Осад, що утворився, відфільтровують, промивають водою та ацетоном, перекристалізують з $MeNO_2$. Вихід 0,71 г (30 %). Безбарвні кристали, т. пл. $228-230^\circ C$ ($MeNO_2$). Спектр ЯМР 1H , δ , м.ч. (J , Гц): 9,09 (1H, с, H-5), 8,42 (1H, с, H-2), 8,20 (1H, с, H-7), 7,81 (2H, д, $J = 8,0$, H-2', H-6'), 7,70–7,62 (6H, м, H-3', H-5', H-2'', H-3'', H-5'', H-6''), 3,49 (3H, с, CH_3). ІЧ спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3473 (OH), 3098, 1491, 1233, 1091, 1063, 1043, 825, 657. Знайдено, %: C 51,24; H 3,26; N 6,06; S 6,59. $C_{20}H_{15}Cl_3N_2O_3S$. Розраховано, %: C 51,14; H 3,22; N 5,96; S 6,82.

Бромід 6,8-біс(4-хлорофеніл)-1-метил-3-сульфо-1H-імідазо[1,2-а]піридин-4-ію (3b). 2,17 г (5 ммоль) сполуки **1b** в 5 мл концентрованої H_2SO_4 витримують 1 годину за кімнатної температури. Розчин виливають на 10 г подрібненого льоду. Осад, що утворився, відфільтровують, промивають водою та ацетоном, перекристалізують з $MeNO_2$. Вихід 1,29 г (50 %). Безбарвні кристали, т. пл. $188-189^\circ C$ ($MeNO_2$). Спектр ЯМР 1H , δ , м.ч. (J , Гц): 8,97 (1H, д, $J = 1,5$, H-5), 8,61 (1H, с, H-2), 8,26 (1H, д, $J = 1,5$, H-7), 8,01 (2H, д, $J = 8,0$, H-2', H-6'), 7,68 (4H, м, H-2'', H-3'', H-5'', H-6''), 7,63 (2H, д, $J = 8,0$, H-3', H-5'), 3,48 (3H, с, CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.ч.: 138,18 (C-8a), 135,34 (C-7, C-4''), 135,00 (C-4'), 133,41 (C-1'), 132,71 (C-3'', C-5''), 132,44 (C-1''), 130,35 (C-2', C-6'), 129,90 (C-2, C-6, C-3', C-5'), 129,25 (C-2'', C-6''), 126,96 (C-8), 124,29 (C-5), 38,77 (CH_3). ІЧ спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3440 (OH), 3076, 1491, 1247, 1228, 1163, 1091, 839. Знайдено, %: C 46,25; H 3,07; N 5,67; S 6,47. $C_{20}H_{15}BrCl_2N_2O_3S$. Розраховано, %: C 46,71; H 2,94; N 5,45; S 6,24.

Сульфування броміду 6,8-дифеніл-1-метил-1H-імідазо[1,2-а]піридин-4-ію **1a** проведено за методикою синтезу продукту **3a** і отримано суміш солей 1-метил-6-феніл-8-(4-сульфофеніл)-1H-імідазо[1,2-а]піридин-4-ію (**2**) та 1-метил-6,8-дифеніл-3-сульфо-1H-імідазо[1,2-а]піридин-4-ію (**3c**) (4 : 1).

Сполука **2**: Спектр ЯМР 1H , δ , м.ч. (J , Гц): 9,43 (1H, с, H-5), 8,48 (1H, с, H-3), 8,25 (1H, с, H-2), 8,15 (1H, с, H-7), 7,84 (2H, д, $J = 8,0$, H-3', H-5'), 7,80–7,78 (3H, м, H-2', H-4', H-6'), 7,73 (2H, д, $J = 8,0$, H-2'', H-6''), 7,63 (2H, д, $J = 8,0$, H-3'', H-5''), 3,49 (3H, с, CH_3).

Сполука **3c**. Спектр ЯМР 1H , δ , м.ч. (J , Гц): 9,09 (1H, с, H-5), 8,41 (1H, с, H-2), 8,19 (1H, с, H-7), 7,90–7,55 (10H, м, H-2'–H-6', H-2''–H-6''), 3,48 (3H, с, CH_3).

Броміди 3-бromo-6,8-діарил-1-метил-1H-імідазо[1,2-а]піридин-4-ію (4a,b). До розчину 5 ммоль броміду 6,8-діарил-1-метил-1H-імідазо[1,2-а]піридин-4-ію **1a,b** в 10 мл льодяної $AcOH$ додають розчин 0,2 мл (8,5 ммоль) бром у 3 мл $AcOH$ і перемішують 5–10 хвилин при $40-50^\circ C$. Розчинник випаровують при пониженому тиску і додають 20 мл води. Осад, що утворився, відфільтровують, промивають розчином сульфату натрію та ацетоном, перекристалізують з $MeNO_2$.

Сполука **4a**. Вихід 1,0 г (45 %). Безбарвні кристали, т. пл. $276-278^\circ C$ ($MeNO_2$). Спектр ЯМР 1H , δ , м.ч. (J , Гц): 8,98 (1H, д, $J = 1,1$, H-5), 8,64 (1H, с, H-2), 8,27 (1H, д, $J = 1,1$, H-7), 7,97 (2H, д, $J = 8,0$, H-2', H-6'), 7,78 (2H, д, $J = 8,0$, H-2'', H-6''), 7,66–7,62 (4H, м, H-3', H-5', H-3'', H-5''), 3,46 (3H, с, CH_3). ІЧ спектр (KBr), ν , cm^{-1} :

2957, 1492, 1224, 827. Знайдено, %: С 53,98; Н 3,59; N 6,22. $C_{20}H_{16}Br_2N_2$. Розраховано, %: С 54,08; Н 3,63; N 6,31.

Сполука **4b**. Вихід 1,8 г (70 %). Безбарвні кристали, т. пл. 264–266 °С (MeNO₂). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч. (J, Гц): 8,99 (1H, с, Н-5), 8,64 (1H, с, Н-2), 8,29 (1H, с, Н-7), 8,03 (2H, д, J = 8,0, Н-2', Н-6'), 7,76–7,63 (6H, м, Н-3', Н-5', Н-2'', Н-3'', Н-5'', Н-6''), 3,50 (3H, с, СН₃). ІЧ спектр (KBr), ν, см⁻¹: 2982, 1487, 1087, 817. Знайдено, %: С 46,78; Н 2,63; N 5,25. $C_{20}H_{14}Br_2Cl_2N_2$. Розраховано, %: С 46,82; Н 2,75; N 5,46.

Висновки. Таким чином, нами показано, що катіон 6,8-діарил-1-метил-1H-імідазо[1,2-а]піридин-4-ію **1** виявляє активність в реакціях електрофільного заміщення. Основним напрямком реакції, за умови наявності пара-замісників в бензенових циклах є заміщення в положенні 3 гетероциклічної системи.

Список використаних джерел

- Gudmundsson K.S., Williams J.D., Drach J.C., Townsend L.B. J. Med. Chem., 2003, 46(8), 1449–1455.
- Beeswick P.J., Campbell I.B., Naylor A. World Patent Application WO 9631509.
- Holm K.J., Goa K.L. Drugs, 2000, 59 (4), 865–889.
- Zhuang Z.P., Kung M.P., Wilson A., Lee C.W., Plossl K., Hou C., Holtzman D.M., Kung H.F. J. Med. Chem., 2003, 46 (2), 237–243.
- Abe Y., Kayakiri H., Satoh S., Inoue T., Sawada Y., Imai K.H. J. Med. Chem., 1998, 41 (4), 564–578.

- Ishikawa T., Iizawa Y., Okonogi K., Miyake A. J. Antibiotics, 2000, 53 (10), 1053–1070.
- Senn-Bilfinger J. US Patent 5824687, U.S.A., 1998.
- Kishimoto S., Tomimatsu K., Miyake A., Yoshimura Y. US Patent 4921851, U.S.A., 1990.
- Kaiser C., Spagnuolo C.J., Adams Jr. T.S., Audia V.H., Dupont A.C., Hatoum H., Lowe V.C., Prosser J.C., Sturm B.L., Noronha-Blob L. J. Med. Chem., 1992, 35 (23), 4415–4424.
- 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 (22), 9045–9056.
- Ikemoto T., Wakimasu M. Heterocycles, 2001, 55 (1), 99–108.
- Mondal S., Samanta S., Singardar M., Mishra S., Mitra S., Hajra A. Synthesis, 2016, 48 (22), 4009–4015.
- Castera-Ducros C., El-Kashef H., Piednoël M., Remusat V., Teulade J.-C., Verhaeghe P., Rathelot P., Vanelle P. Lett. Org. Chem., 2016, 13 (7), 519–525.
- Ma Y., Sun G., Chen D., Peng X., Chen Y.-L., Su Y., Ji Y., Liang J., Wang X., Chen L., Ding J., Xiong B., Ai J., Geng M., Shen J.J. Med. Chem., 2015, 58 (5), 2513–2529.
- Li C., Ai J., Zhang D., Peng X., Chen X., Gao Z., Su Y., Zhu W., Ji Y., Chen X., Geng M., Liu H. ACS Med. Chem. Lett., 2015, 6 (5), 507–512.
- Damour D., Nemecek C., Nemecek P., Wentzler S. US Patent 2011/257171, U.S.A., 2011.
- Ельцов А.В., Мартынова В.П., Захс Э.Р., Шустова Л.П. Журн. орг. химии, 1974, 10 (11), 2467.
- El'tsov A.V., Martynova V.P., Zachs E.R., Shustova L.P. Zhurnal Organicheskoi Khimii, 1974, 10 (11), 2467 (in Russian).
- Edward J.T., Whiting J. Can. J. Chem., 1971, 49, 3502–3514.
- Potikha L., Kovtunen V., Turelyk A., Turov A., Tolmachev A. Synth. Commun., 2008, 38 (12), 2061–2070.
- Potikha L.M., Kovtunen V.A., Turelyk A.R., Turov A.V. Chem. Heterocycl. Comp., 2010, 46 (1), 82–95.

Надійшла до редколегії 20.01.17

Л. Потиха, канд. хим. наук, potikha_l@mail.ru,
В. Ковтуненко, д-р хим. наук,
А. Шелепюк, аспирант,
КНУ имени Тараса Шевченко, Киев

ЭЛЕКТРОФИЛЬНОЕ ЗАМЕЩЕНИЕ В СОЛЯХ 6,8-ДИАРИЛ-1H-ИМИДАЗО[1,2-А]ПИРИДИНИЯ

Исследовано электрофильное замещение в катионе 1H-имидазо [1,2-а] пиридин-4-ия и разработаны методы синтеза галогенидов 6,8-бис (4-хлорофенил)-1-метил-3-сульфо-1H-имидазо [1,2-а] пиридин-4-ия и 3-бромо-6,8-диарил-1-метил-1H-имидазо [1,2-а] пиридин-4-ия.

Ключевые слова: сульфирование, бромирование, катион 1H-имидазо [1,2-а] пиридин-4-ия, 3-сульфоимидазо[1,2-а]пиридин, 3-бромоимидазо [1,2-а] пиридин.

L. Potikha, PhD, potikha_l@mail.ru,
V. Kovtunen, Dr. Sci.,
A. Shelepyuk, PhD-Student,
Taras Shevchenko National University of Kyiv, Kyiv

ELECTROPHILIC SUBSTITUTION IN 6,8-DIARYL-1H-IMIDAZO [1,2-A] PYRIDINIUM SALTS

Imidazo[1,2-a]pyridine moieties have attracted much recent interest because of their broad range of pharmacological activities. Electrophilic substitution is increasingly used in recent years as a method of modifying their structure. This paper studied electrophilic substitution in the 1H-imidazo[1,2-a]pyridin-4-ium cation. Sulfonation and bromination reactions were investigated for imidazo[1,2-a]pyridinium derivatives with an aryl groups substituted at the pyridine cycle. We confirmed that the main direction of electrophilic substitution in 1-alkyl-1H-imidazo[1,2-a]pyridin-4-ium cation, as in unsubstituted in position 1 derivatives, is position 3. The formation of substitution product on phenyl groups of the molecule is possible in the presence of unsubstituted in 4 position phenyl groups.

The treatment of 6,8-bis(4-chlorophenyl)-1-methyl-1H-imidazo[1,2-a]pyridin-4-ium bromide with HSO₃Cl or H₂SO₄(c) gave 6,8-bis(4-chlorophenyl)-1-methyl-3-sulfo-1H-imidazo[1,2-a]pyridin-4-ium halogenides. These results are similar to those for the reactions of 6,8-diaryl-1-methyl-1H-imidazo[1,2-a]pyridin-4-ium bromides with Br₂ in AcOH, which gave 3-bromo-6,8-diaryl-1-methyl-1H-imidazo[1,2-a]pyridin-4-ium bromides. However, the treatment of 6,8-diphenyl-1-methyl-1H-imidazo[1,2-a]pyridin-4-ium bromide with HSO₃Cl provided a mixture of 1-methyl-6-phenyl-8-(4-sulfophenyl)-1H-imidazo[1,2-a]pyridin-4-ium and 1-methyl-6,8-diphenyl-3-sulfo-1H-imidazo[1,2-a]pyridin-4-ium halogenides (4 : 1) that could not be separated.

The structure of products is proved by two-dimensional correlation spectroscopy NMR methods (COSY, NOESY, HMQC, HMBC).

Key words: sulfonation, bromination, 1H-imidazo [1,2-a] pyridin-4-ium cation, 3-sulfoimidazo[1,2-a]pyridin, 3-bromoimidazo [1,2-a] pyridin.