

Реакция имидазопиридина с цианацетиленовыми спиртами и перегруппировка аддуктов на Al_2O_3

Беляева К.В.,* Никитина Л.П., Андриянкова Л.В., Малькина А.Г.

Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН, ул. Фаворского, 1, Иркутск.
Тел: 395 242 5585; E-mail: belyaeva@irioch.irk.ru

3-Метилимидазопиридин легко аннелируется с цианацетиленовыми спиртами (45-50°C, без катализатора, MeCN), регио- и стереоселективно приводя к новым конденсированным гетероциклическим системам – (Z)-3-цианометил-1,3-оксазоло[3,2-а]имидазо[4,5-б]пиридинам, с выходом 75, 88%. Хроматографирование последних на нейтральном Al_2O_3 сопровождается многоступенчатой перегруппировкой, включающей раскрытие оксазолидинового и имидазолинового колец. В результате чего образуются N-метилформамиды с дигидрофурановым заместителем (83, 91%) – потенциальные лекарственные препараты.

Введение

Известно, что многие производные гетероциклических соединений, в частности, имидазола и пиридина, представляют особый интерес для поиска биологически активных соединений^{1,2}. Сочетание в одной молекуле имидазольного и пиридинового колец (имидазопиридины) может изменять те или иные свойства гетероциклов в отдельности и обнаруживать совершенно новые качества. Например, применяемое лекарство "Zolpidem" ("Ivadal", замещенный имидазо[2,1-а]пиридин) обладает эффективным снотворным действием². Другие производные имидазопиридинов (в частности, 2-[2-(4-метоксипиридин-2-ил)-этил]-3Н-имидазо[4,5-б]пиридин) идентифицированы как новый класс потенциальных ингибиторов NO-синтазы, вызывающей воспалительные заболевания³; терапевтические агенты для нейтрофильных заболеваний⁴; как соединения с туберкулостатической⁵ и гипогликемической⁶ активностью; как антагонисты рецептора ангиотензина II⁷; новые ингибиторы АКТ киназы⁸; кокцидийные агенты⁹, а серия синтезированных сульфонилмочевин с имидазо[1,2-а]пиридиновым фрагментом обладает гербицидной активностью¹⁰.

Целью настоящего исследования является функционализация и дальнейшая конденсация бициклической гетероциклической системы (аннелирование имидазопиридина), приводящие к получению соединений, обладающих потенциально биологически активными и практически полезными свойствами.

Результаты и обсуждение

Недавно было показано, что реакция цианацетиленовых спиртов с пиридинами¹¹, хинолином и хиноксалином¹², фенантридинами¹³, природным алкалоидом анабазином¹⁴ и замещенными бензимидазолами¹⁵ сопровождается образованием цвиттер-ионных интермедиатов, приводя к аннелированным аддуктам.

В настоящей работе представлены результаты исследования реакции 3-метилимидазопиридина с

электронодефицитными ацетиленами. Показано, что взаимодействие 3-метилимидазопиридина (**1**) с цианацетиленовыми спиртами **2**, **3** протекает легко в отсутствие катализатора (45-50°C, MeCN, 30 ч) с образованием новых трициклических конденсированных систем – (Z)-1,3-оксазоло[3,2-а]имидазо[4,5-б]пиридинов **4**, **5** (75 и 88%) (Схема 1).

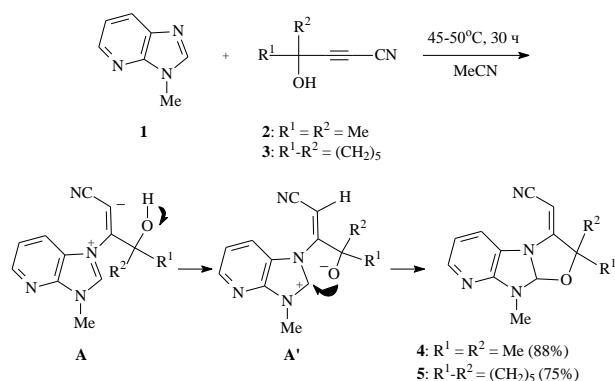


Схема 1. Синтез 1,3-оксазолоимидазопиридинов **4**, **5**

Очевидно, что взаимодействие протекает через образование на первой стадии цвиттер-ионных интермедиатов **A** и **A'** с последующим замыканием их в оксазолидиновое кольцо, приводя к конечным аннелированным продуктам **4**, **5**.

Выделенные 1,3-оксазолоимидазопиридины **4**, **5** представляют собой окрашенные порошки. Структура их доказана методами ЯМР ^1H , ^{13}C , 2D и ИК спектроскопии.

Обнаружено, что полученные 1,3-оксазолоимидазопиридины **4**, **5** при контакте с нейтральным Al_2O_3 (колоночная хроматография) претерпевают многоступенчатую гидролитическую перегруппировку, включающую раскрытие оксазолидинового и имидазолинового колец. В результате чего образуются (E)-пиридинил-N-метилформамиды **6**, **7** с дигидрофурановым заместителем (83, 91%) (Схема 2).

Перегруппировка, по-видимому, начинается с гидролитического раскрытия 1,3-оксазолидинового фрагмента в циклоаддуктах **4**, **5** за счёт воды, присутствующей в Al_2O_3 , образуя интермедиат диол

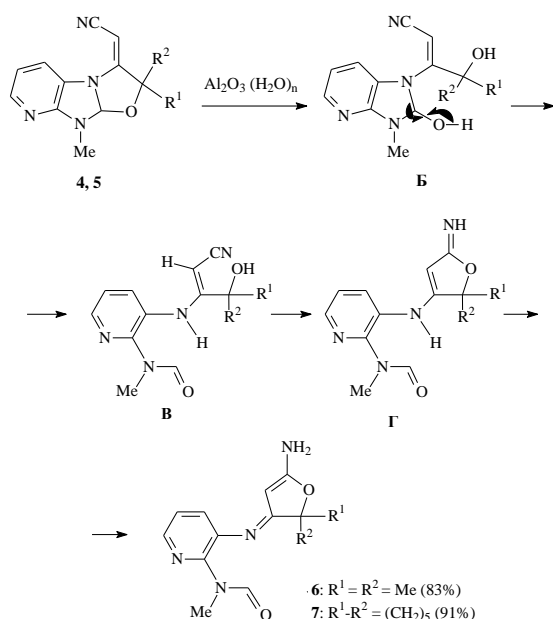


Схема 2. Перегруппировка 1,3-оксазолоимидазопиридинов **4, 5** в пиридил-*N*-метилформамиды **6, 7**

Б. Далее в нём происходит раскрытие имидазольного кольца и изменение конфигурации цианэтильного фрагмента (*Z* в *E*), с образованием интермедиата **В**. Последний, циклизуется в иминодигидрофуран **Г**. Последующий прототропный сдвиг приводит к формированию конечных аддуктов – (E)-пиридил-*N*-метилформамидов **6, 7**.

Конечные (E)-пиридил-*N*-метилформамиды **6, 7** можно получить как из 1-метилимидазопиридина (**1**) и ацетилена **2, 3** без выделения 1,3-оксазолоимидазопиридинов **4, 5**, так и из заведомо полученных конденсированных трициклических систем.

Выделенные (E)-пиридил-*N*-метилформамиды **6, 7** представляют собой кристаллические вещества. Их строение было доказано методом РСА и подтверждено данными ЯМР 1H , ^{13}C и ИК спектроскопии.

Таким образом, впервые продемонстрирована реакция аннелирования 3-метилимидазопиридина с цианацетиленовыми спиртами, протекающая в мягких условиях через цвиттер-ионные аддукты и приводящая к новым трициклическим конденсированным системам. Последние легко перегруппировываются на нейтральном Al_2O_3 , образуя 2,3-дизамещённые пиридины с аминоиминодигидрофурановым и формамидным фрагментами – перспективные фармакофоры и биологически активные соединения.

Экспериментальная часть

ИК спектры получены на приборе IFS 25. Спектры ЯМР сняты на спектрометре Bruker DPX-400, в качестве внутреннего стандарта использовали ГМДС. Колоночную и тонкослойную хроматографию проводили на нейтральном Al_2O_3 (элюент – хлороформ/бензол/этанол, 20:4:1).

Цианацетиленовые спирты **2, 3** были получены по методу¹⁶.

3-Цианометилен-2,3,9а-тетрагидро-9-метил-2,2-диметил-1,3-оксазоло[3,2-а]имидазо[4,5-б]пиридин (4). Смесь имидазо[4,5-б]пиридина **1** (0.133 г, 1 ммоль) и ацетилена **2** (0.109 г, 1 ммоль) в MeCN (0.2 мл) перемешивали при 45-50°C в теч. 30 ч. Удаляли растворитель, остаток промывали безводным Et₂O (5 × 0.3 мл). Получали 1,3-оксазолоимидазопиридин **4** (0.212 г, 88%). Розовый порошок. Т. пл. 98-101°C. ИК (KBr): $\nu = 3024$ (=C-HCN), 2202 (=CH-CN), 1652 (C=C), 1123, 1081, 1060 (C-O-C) см⁻¹. ЯМР 1H (400.13 МГц, CDCl₃): $\delta = 7.68$ (д, 1H, 5-H, $^3J_{5,6} = 7.7$ Гц), 7.63 (д, 1H, 7-H, $^3J_{7,6} = 5.2$ Гц), 6.49, 6.47 (дд, 1H, 6-H), 6.28 (с, 1H, 9а-H), 4.43 (с, 1H, 10-H), 2.96 (с, 3H, N-Me), 1.38, 1.29 (2с, 6H, 2 Me) м.д. ЯМР ^{13}C (100.62 МГц, CDCl₃): $\delta = 167.9$ (C-3), 153.8 (C-8а), 142.3 (C-7), 135.5 (C-4а), 120.7 (C-5), 118.6 (CN), 113.8 (C-6), 105.4 (C-9а), 83.6 (C-2), 70.0 (C-10), 29.1 (N-Me), 28.0, 26.5 (2 Me) м.д. Вычислено, %: C 64.45, H 5.82 N 23.12. C₁₃H₁₄N₄O (242.20). Найдено, %: C 64.60, H 5.89, N 23.10.

Спиро-1,3-оксазоло[3,2-а]имидазо[4,5-б]пиридин (5). Аналогично из имидазо[4,5-б]пиридина **1** (0.133 г, 1 ммоль) и ацетилена **3** (0.149 г, 1 ммоль) (30 ч) получали 1,3-оксазолоимидазопиридин **5** (0.212 г, 75%). Красный порошок. Т. пл. 103-105°C. ИК (KBr): $\nu = 3077$ (=C-HCN), 2206 (=CH-CN), 1644 (C=C), 1167, 1148, 1125, 1074, 1052 (C-O-C) см⁻¹. ЯМР 1H (400.13 МГц, CDCl₃): $\delta = 7.83$ (д, 1H, 5-H, $^3J_{5,6} = 7.8$ Гц), 7.79 (д, 1H, 7-H, $^3J_{7,6} = 4.6$ Гц), 6.64-6.61 (дд, 1H, 6-H), 6.42 (с, 1H, 9а-H), 4.55 (с, 1H, 10-H), 3.14 (с, 3H, N-Me), 1.80-1.40 (м, 10H, циклогексил) м.д. ЯМР ^{13}C (100.62 МГц, CDCl₃): $\delta = 167.6$ (C-3), 153.4 (C-8а), 141.8 (C-7), 128.7 (C-4а), 120.3 (C-5), 118.2 (CN), 113.3 (C-6), 105.2 (C-9а), 84.9 (C-2), 70.3 (C-10), 36.2-21.3 (циклогексил), 28.6 (N-Me) м.д. Вычислено, %: C 68.06, H 6.43, N 19.84. C₁₆H₁₈N₄O (282.34). Найдено, %: C 68.43, H 6.56, N 19.35.

N-(3-[[5-Амино-2,2-диметил-3(2H)-фуранилиден]амино]-2-пиридинил)-N-метилформамид (6). 1,3-Оксазолоимидазопиридин **4** (0.145 г, 0.6 ммоль) растворяли в смеси хлороформ/бензол/этанол (20:4:1, 5 мл). Колоночной хроматографией получали формамид **6** (0.130 г, 83%). Жёлтый порошок. Т. пл. 183-184°C. ИК (KBr): $\nu = 3361, 3294$ (NH₂), 1676 (C=O), 1135, 1122, 1097, 1066 (C-O-C) см⁻¹. ЯМР 1H (400.13 МГц, ДМСО-d₆): $\delta = 8.26$ (с, 1H, 14-H), 8.03 (д, 1H, 10-H, $^3J_{9,10} = 4.6$ Гц), 7.50 (с, 2H, NH₂), 7.32 (д, 1H, 8-H, $^3J_{8,9} = 7.7$ Гц), 7.20, 7.18 (дд, 1H, 9-H), 4.31 (с, 1H, 3-H), 3.13 (с, 3H, N-Me), 1.40 (с, 6H, 2 Me) м.д. ЯМР ^{13}C (100.62 МГц, ДМСО-d₆): $\delta = 178.1$ (C-4), 173.9 (C-2), 163.2 (C-14), 147.1 (C-7), 142.8 (C-12), 141.0 (C-10), 130.7 (C-8), 122.1 (C-9), 89.0 (C-5), 69.6 (C-3), 30.2 (N-Me), 25.3 (2 Me) м.д. Вычислено, %: C 59.99, H 6.20, N 21.52. C₁₃H₁₆N₄O₂ (260.30). Найдено, %: C 59.48, H 6.47, N 21.48.

N-(3-[(2-Амино-1-оксаспиро[4.5]дек-2-ен-4-илиден)амино]-2-пиридинил)-N-метилформамид (7). Смесь имидазо[4,5-б]пиридина **1** (0.133 г, 1 ммоль) и ацетилена **3** (0.149 г, 1 ммоль) в MeCN (0.1 мл) перемешивалась 20-25°C в теч. 96 ч. Колоночной хроматографией получали формамид **7** (0.272 г,

91%). Красный порошок. Т. пл. 219-221°C. ИК (KBr): $\nu = 3352, 3216$ (NH₂), 1684 (C=O), 1107, 1072 (C-O-C) см⁻¹. ЯМР ¹H (400.13 МГц, ДМСО-d₆): $\delta = 8.23$ (с, 1H, 14-H), 8.02 (д, 1H, 10-H, ³J_{9,10} = 4.5 Гц), 7.48 (с, 2H, NH₂), 7.28 (д, 1H, 8-H, ³J_{8,9} = 7.8 Гц), 7.18-7.15 (м, 1H, 9-H), 4.29 (с, 1H, 3-H), 3.11 (с, 3H, N-Me), 1.80-1.40 (м, 10H, циклогексил) м.д. ЯМР ¹³C (100.62 МГц, ДМСО-d₆): $\delta = 178.2$ (C-4), 174.3 (C-2), 163.3 (C-14), 147.2 (C-7), 142.9 (C-12), 141.1 (C-10), 131.0 (C-8), 122.3 (C-9), 90.5 (C-5), 70.3 (C-3), 33.8-21.8 (циклогексил), 30.4 (N-Me) м.д. Вычислено, %: C 63.98, H 6.43, N 18.65. C₁₆H₂₀N₄O₂ (300.36). Найдено, %: C 63.48, H 6.74, N 18.15.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФИ (11-03-00203а) и Программы ОХиНМ РАН (5.1.3.)

Библиографический список

- 1 *Общая органическая химия*, под ред. Н.К. Кочеткова, Москва: Химия, **1985**. Т. 8. 751 с.
- 2 Машковский М.Д. *Лекарственные средства*. Москва: Новая Волна, **2003**. Т. 1. 540 с.; Т. 2, 608 с.
- 3 (a) Lehner M.D., Marx D., Boer R., Strub A., Hesslinger C., Eltze M., Ulrich W.-R., Schwoebel F., Schermuly R.T., Barsig J. // *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. **2006**. V. 317. P. 181. (b) Strub A., Ulrich W.-R., Hesslinger C., Eltze M., Fuch T., Strassner J., Strand S., Lehner M.D., Boer R. // *Molecular Pharmacology*. **2006**. V. 69. P. 328.
- 4 European patent application 1 724 271 A1, 05719958.0, PCT/JP2005/0036562006 EP. Preventive and/or therapeutic agent for neutrophilic inflammation disease / Kyochoiro I., Nobumasa O., Takeshi K., Hitoshi A., Akihiro W., Mayumi S., Naoko H., Haruhiko M., Hidenori T., Jun S. 22.11.2006. Bulletin No 47, **2006**.
- 5 (a) Bukowski L., Kalisz R. // *Archiv Pharmazie*. **1991**. V. 324. P. 67. (b) Bukowski L. // *Chemistry Heterocyclic Compounds*. **2002**. V. 38. P. 828.
- 6 Oguchi M., Wada K., Honma H., Tanaka A., Kaneko T., Sakakibara S., Ohsumi J., Serizawa N., Fujiwara T., Horikoshi H., Fujita T. // *Journal of Medical Chemistry*. **2000**. V. 43. P. 3052.
- 7 (a) Mantlo N.B., Chakravarty P.K., Ondeyka D.L., Siegl P.K.S., Chang R.S., Lotti V.J., Faust K.A., Chen T.-B., Schorn T.W., Sweet C.S., Emmert S.E., Patchett A.A., Greenlee W.J. // *Journal of Medical Chemistry*. **1991**. V. 34. P. 2919. (b) Chakravarty P.K., Naylor E.M., Chen A., Chang R.S.L., Chen T.-B., Faust K.A., Lotti V.J., Kivlighn S.D., Gable R.A., Zingaro G.J., Schorn T.W., Schaffer L.W., Broten T.P., Siegl P.K.S., Patchett A.A., Greenlee W.J. // *Journal of Medical Chemistry*. **1994**. V. 37. P. 4068.
- 8 Heerding D.A., Rhodes N., Leber J.D., Clark T.J., Keenan R.M., Lafrance L.V., Li M., Safonov I.G., Takata D.T., Venslavsky J.W., Yamashita D.S., Choudhry A.E., Copeland R.A., Lai Z., Schaber M.D., Tummino P.J., Strum S.L., Wood E.R., Duckett D.R., Eberwein D., Knick V.B., Lansing T.J., McConnel R.T., Zhang S.Y., Minthorn E.A., Concha N.O., Warren G.L., Kumar R. // *Journal of Medical Chemistry*. **2008**. V. 51. P. 5663.
- 9 Scribner A., Dennis R., Hong J., Lee S., McIntyre D., Perrey D., Feng D., Fisher M., Wyratt M., Leavitt P., Liberator P., Gurnett A., Brown C., Mathew J., Thompson D., Schmatz D., Biftu T. // *European Journal of Medical Chemistry*. **2007**. V. 42. P. 1334.
- 10 Ishida Y., Ohta K., Iton S., Nakahama T., Miki H., Yoshikawa H. // *Journal of Pesticide Science*. **1993**. V. 18. P. 175.
- 11 (a) Trofimov B.A., Andriyankova L.V., Zhivet'ev S.A., Mal'kina A.G., Voronov V.K. // *Tetrahedron Letters*. **2002**. V. 43. P. 1093. (b) Trofimov B.A., Andriyankova L.V., Shaikhudinova S.I., Kazantseva T.I., Mal'kina A.G., Afonin A.V. // *Synthesis*. **2002**. P. 853.
- 12 Andriyankova L.V., Mal'kina A.G., Afonin A.V., Trofimov B.A. // *Mendeleev Communications*. **2003**. P. 186.
- 13 Andriyankova L.V., Mal'kina A.G., Nikitina L.P., Belyaeva K.V., Ushakov I.A., Afonin A.V., Nikitin M.V., Trofimov B.A. // *Tetrahedron*. **2005**. V. 61. P. 8031.
- 14 Trofimov B.A., Andriyankova L.V., Tlegenov R.T., Mal'kina A.G., Afonin A.V., Il'icheva L.N., Nikitina L.P. // *Mendeleev Communications*. **2005**. P. 33.
- 15 (a) Trofimov B.A., Andriyankova L.V., Mal'kina A.G., Belyaeva K.V., Nikitina L.P., Dyachenko O.A., Kazheva O.N., Chekhlov A.N., Shilov G.V., Afonin A.V., Ushakov I.A., Baikalova L.V. // *European Journal of Organic Chemistry*. **2007**. P. 1018. (b) Andriyankova L.V., Belyaeva K.V., Nikitina L.P., Mal'kina A.G., Afonin A.V., Trofimov B.A. // *Synthesis*. **2010**. P. 2828.
- 16 Landor S.R., Demetriou B., Grzeskowiak R., Pavey D. // *Journal of Organometallic Chemistry*. **1975**. V. 93. P. 129.