

Е. В. Бабаев, Г. А. Тихомиров

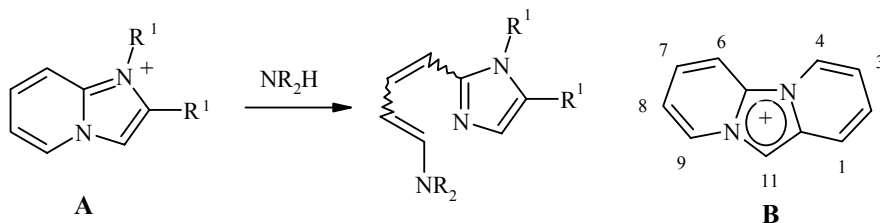
ГЕТЕРОЦИКЛЫ С МОСТИКОВЫМ АТОМОМ АЗОТА

15*. НОВАЯ РЕЦИКЛИЗАЦИЯ СОЛЕЙ
ДИПИРИДО[1,2-*a*:1',2'-*c*]ИМИДАЗОЛИЯ
В ПИРИДО[1,2-*a*]БЕНЗИМИДАЗОЛ-8-КАРБАЛЬДЕГИДЫ

Обнаружена неизвестная ранее рециклизация катиона 11-ацилдипиридо[1,2-*a*:1',2'-*c*]имидазолия в 8-формил-9-метил(арил)пиридо[1,2-*a*]бензимидазоля. Предложен механизм реакции, включающий селективное раскрытие одного из пиридиновых циклов и образование бензальдегидного фрагмента за счет конденсации интермедиата с участием ацильной группы.

Ключевые слова: дипиридо[1,2-*a*:1',2'-*c*]имидазолий, пиридо[1,2-*a*]бензимидазол, трициклические ароматические гетероциклы с мостиковым атомом азота, рециклизация, синтез альдегидов, трансформация пиридинового ядра в бензольное.

Ранее мы показали [2], что соли имидазо[1,2-*a*]пиридиния **A** под действием вторичных аминов подвергаются раскрытию пиридинового кольца с образованием 1-амино-4-(имидазолил-2)-диенов-1,3.



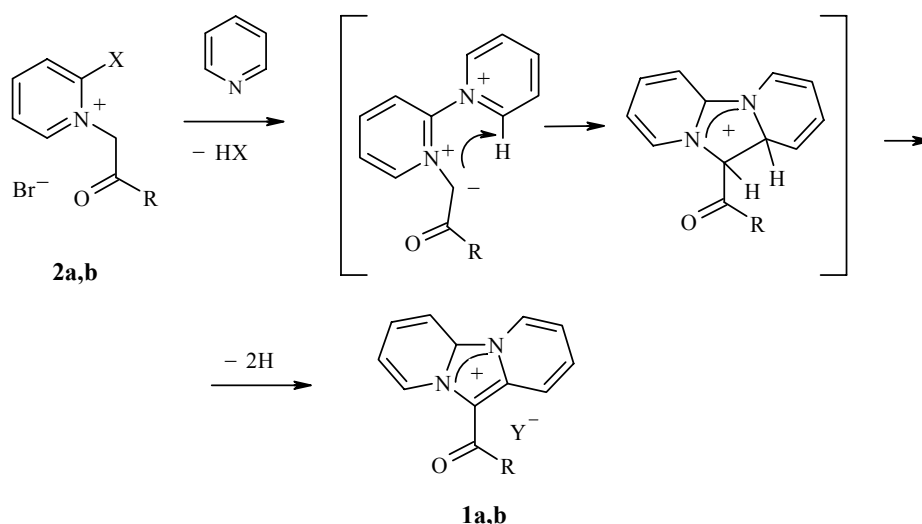
Образование подобных азолилдиенов типично и для других солей азолопиридиния [2] с мостиковым атомом азота [3]. Нас заинтересовала реакционная способность системы дипиридо[1,2-*a*:1',2'-*c*]имидазолия **B**, для которой реакции с нуклеофилами до сих пор не изучались.

Трициклический гетероцикл **B** содержит два несимметрично расположенных пиридиновых фрагмента, причем в делокализации положительного заряда участвует также и имидазольное кольцо. *A priori* не очевидно, по какому из трех циклов может происходить атака нуклеофила и каково будет строение ковалентных веществ, если произойдет раскрытие одного из колец. В настоящей работе мы обнаружили первый – весьма неожиданный – пример трансформации системы **B** под действием щелочи.

* Сообщение 14 см. [1].

Наиболее доступными производными системы **B** являются соединения **1**,

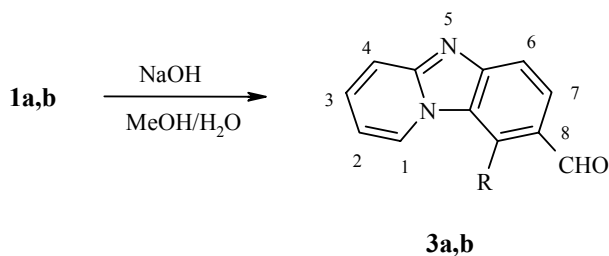
содержащие ацильную группу в положении 11. Их получают реакцией солей 2-галогенпиридиния **2** (например, X = Cl) с пиридином [4]. Ступенчатый механизм процесса включает замещение атома галогена в солях **2** молекулой пиридина с последующим замыканием имидазолинового кольца и заключительной окислительной ароматизацией интермедиата в катион **1**.



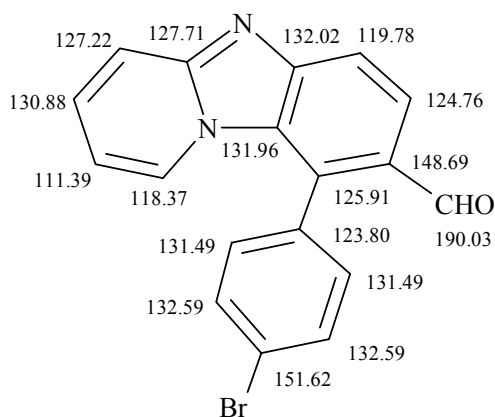
1,2 a R = *p*-BrC₆H₄; **b** R = Me; **1 a** Y = Br, **b** Y = ClO₄ (из Y = Br с HClO₄); **2a,b** X = Br

Для получения трициклических гетероциклов **1** мы использовали соли 2-бромпиридиния **2a,b**; соли выделяли в виде бромида (**1a**) или перхлората (**1b**). Хотя бромпроизводные **2** реагируют в несколько более жестких условиях, чем соли 2-хлорпиридиния, однако на выходах такая замена не отражается.

Мы нашли, что при непродолжительном нагревании в растворе щелочи соли **1** подвергаются неизвестной ранее рециклизации с образованием производных пиридо[1,2-*a*]бензимидазола **3**, содержащих альдегидную группу.



В спектрах ЯМР ¹H соединений **3** сохраняются сигналы лишь одного из пиридиновых колец исходной системы **1**. Сигналы четырех протонов второго пиридинового цикла сменяются парой дублетов вновь образованного



Полное отнесение сигналов в спектре ЯМР ^{13}C для соединения **3a**

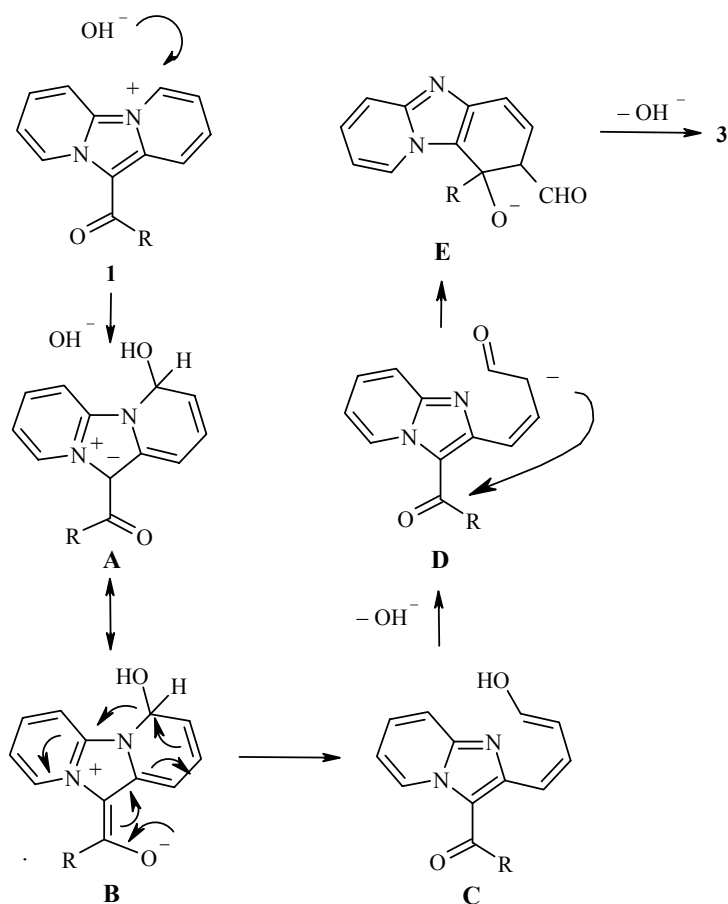
бензольного ядра (в области ~ 8 м. д.) и слабopольным синглетом новой альдегидной группы. В масс-спектрах ковалентных соединений **3** наблюдается пик молекулярного иона; в ИК спектрах – характеристическая частота колебаний группы $\text{CH}=\text{O}$ (1690 см^{-1}). Гетероциклические альдегиды **3** растворимы в кислотах, легко образуют оксимы и гидразоны. Интерпретация спектров двухмерного гетероядерного магнитного резонанса позволяет сделать однозначное отнесение сигналов атомов углерода в спектрах ЯМР ^{13}C в соединении **3a** (рисунок).

Превращение протекает, по-видимому, по механизму типа ANRORC и может включать следующие стадии. Под действием гидроксид-иона катион **1** превращается в цвиттер-ионный аддукт, имеющий структуру илида **A** или енолята **B**. Раскрытие дигидропиридинового цикла приводит к ковалентному интермедиату **C**, содержащему сопряженный диеновый фрагмент. (Образование сопряженной системы косвенно подтверждается кратковременным появлением красно-бурой окраски, исчезающей в конце реакции.)

Енолят раскрытой формы **D** содержит сопряженный фрагмент 1,7-дикарбонильного соединения и может подвергаться внутримолекулярной альдольно-кетоновой конденсации. Карбонильным компонентом, очевидно, является ацильная группа, расположенная у имидазольного фрагмента интермедиата **D**. В результате такой конденсации замыкается новый шестичленный карбоцикл трициклической системы **E**. Завершает процесс заключительная ароматизация аддукта **E** в замещенный бензальдегид **3**.

Выход в реакции варьирует от 93% для случая **3a** до 43% для случая **3b**. Подобное снижение выхода при замене ароильной группы в катионе **1** на ацетильную можно объяснить побочными процессами конденсации, в которые может вовлекаться метильная группа остатка COMe в качестве дополнительного нуклеофильного центра.

Пиридо[1,2-*a*]бензимидазолы нередко биологически активны. Так, даже простейшие гомологи исходного трицикла проявляют свойства анальгетиков [5]; известны примеры противовирусной и психотропной активности в ряду различных его производных [6]. Отмечено, что 4-карбоксо- производные этой системы являются лигандами рецепторов γ -аминомасляной



кислоты и способны связываться с бензодиазепиновым сайтом данного рецептора [7]. В этой связи интересно отметить, что полученный нами подкласс пиридобензимидазолов с альдегидной группой в положении 8 до сих пор не был известен.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C регистрировали на приборе Bruker AC 400 (360 и 90 МГц соответственно) в ДМСО- d_6 ; масс-спектр -- на приборе MS 5988 (прямой ввод) при энергии ионизирующих электронов 70 эВ. Исходные соли бромпиридиния **2** получали по описанной методике [4] реакцией 2-бромпиридина с бромкетонами.

Бромид N-(4-бромфенацил)-2-бромпиридиния (2a). Выход 84%, т. пл. 226–228 °С (228–230 °С [4]).

Бромид N-ацетонил-2-бромпиридиния (2b). Выход 49 %, т. пл. 119–120 °С (т. пл. 118 °С [4]).

Синтез солей ацилпиридо[1,2-*a*:1',2'-*c*]имидазолия 1a, b (общая методика [4]). Через суспензию 0.002 моль чистого (высушенного в вакууме при 80–100 °С) бромиды **2** в 15 мл свежеперегнанного пиридина при комнатной температуре медленно пропускают ток кислорода (получают нагреванием твердого перманганата калия). Смесь перемешивают при 40 °С, через 30 мин осадок растворяется, а из раствора выпадают желтые кристаллы. Смесь выдерживают 7 ч и оставляют на ночь при 0 °С. Осадок отфильтровывают, промывают небольшим количеством ледяного этанола, ацетона и эфира и сушат на воздухе. Полученный бромид **1** дважды перекристаллизовывают из этанола. Для получения перхлората соль растворяют в этаноле и смешивают с 2 экв. хлорной кислоты.

Бромид 11-(4-бромфенил)пиридо[1,2-а:1',2'-с]имидазол-10-ия (1a). Выход 1.21 г (85%). Желтые кристаллы, т. пл. 294–295 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 9.98 (1H, д, J₃₄ = 7.1, H-4); 9.49 (1H, д, J₈₉ = 6.6, H-9); 9.16 (1H, д, J₆₇ = 8.8, H-6); 8.43 (1H, м, H-7); 8.08 (1H, м, H-8); 7.76 (1H, м, H-2); 7.79 (4H, м, Ar); 7.47 (1H, м, H-3); 7.21 (1H, д, J₁₂ = 9.7, H-1). Соль вводят в последующую реакцию без дополнительной очистки.

Перхлорат 11-ацетилпиридо[1,2-а:1',2'-с]имидазол-10-ия (1b). Выход 0.89 г (64 %). Желтые кристаллы, т. пл. 250–253 °С (т. пл. 253 °С [4]). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 10.28 (1H, д, J₈₉ = 7.0, H-9); 9.61 (1H, д, J₃₄ = 7.3, H-4); 9.19 (1H, д, J₆₇ = 7.9, H-6); 8.83 (1H, м, H-7); 8.42 (1H, д, J₁₂ = 9.0, H-1); 8.08 (1H, м, H-2); 7.85 (1H, м, H-8); 7.60 (1H, м, H-3); 2.89 (3H, с, CH₃).

Реакция солей 1 со щелочью. К раствору 0.002 моль соли дипиридоимидазолия 1 в 5 мл метанола при комнатной температуре добавляют 3 мл 1моль/л водного раствора гидроксида натрия. Раствор мгновенно приобретает светло-коричневый цвет. Реакционную смесь нагревают на водяной бане, при этом окраска раствора становится более интенсивной и приобретает красный оттенок. После 15 мин нагревания раствор начинает светлеть и образуются коричневые хлопья, после чего его оставляют охлаждаться при комнатной температуре на 20 мин. За это время реакционная смесь становится светло-желтой, и укрупненные хлопья осадка оседают на дне сосуда. Осадок отфильтровывают, промывают два раза водой и высушивают на воздухе. Таким путем получают:

9-(4-Бромфенил)пиридо[1,2-а]бензимидазол-8-карбальдегид (3a). Выход 0.65 г (93%), R_f 0.90 (CHCl₃–MeOH, 8:1, Silufol), т. пл. 195–198 °С. Масс-спектр, m/z (I, %): 353 [M⁺] (100). ИК спектр (вазелиновое масло), ν, см⁻¹: 1692 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 9.84 (1H, с, 8-CHO); 8.21 (1H, д, J₇₆ = 8.7, H-7); 7.99 (1H, д, J₆₇ = 8.7, H-6); 7.41–7.79 (4H, м, Ar); 7.74 (1H, д, J₁₂ = 9.2, H-1); 7.48 (1H, м, H-3); 7.44 (1H, д, J₄₃ = 7.2, H-4); 6.65 (1H, м, H-2). Данные спектра ЯМР ¹³C приведены на рисунке. Найдено, %: C 61.28; H 3.39; N 7.99. C₁₈H₁₁BrN₂O. Вычислено, %: C 61.56; H 3.16; N 7.98.

Производные альдегида **3a**. **2,4-Динитрофенилгидразон.** Выход 91%, Т. пл. 295–297 °С, R_f 0.65. **Оксим.** Выход 80%, Т. пл. 199–201 °С, R_f 0.80.

9-Метилпиридо[1,2-а]бензимидазол-8-карбальдегид (3b). По данным ТСХ, полученная вышеописанным способом смесь содержит по крайней мере 4 вещества. Высушенный остаток растворяют в хлороформе и хроматографируют на колонке с силикагелем (элюент CHCl₃–MeOH, 20:1). Собирают первую фракцию (R_f 0.75, CHCl₃–MeOH, 8:1, Silufol). Выход 43%. Т. пл. 126–129 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 10.44 (1H, с, 8-CHO); 9.04 (1H, д, J₁₂ = 8.3, H-1); 7.96 (1H, м, H-3); 7.65–7.95 (2H, м, H-4 + H-6); 7.07 (1H, м, H-2); 3.13 (3H, с, CH₃). Масс-спектр, m/z (I, %): 210 [M⁺]. Соединение **3b** при хранении разлагается; удовлетворительных данных элементного анализа получить не удалось.

2,4-Динитрофенилгидразон. Выход 94%, т. пл. 228–230 °С, R_f 0.75 (CHCl₃–MeOH, 8:1, Silufol).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Е. В. Бабаев, К. Ю. Пасичниченко, В. Б. Рыбаков, С. Г. Жуков, *ХТС*, 1378 (2000).
2. Д. А. Майборода, Е. В. Бабаев, Л. В. Гончаренко, *Хим. фарм. журн.*, **32**, № 6, 24 (1998).
3. A. Messmer, Gy. Hajós, A. Gelleri, *Tetrahedron*, **42**, 4827 (1986).
4. H. Pauls, F. Kröhnke, *Chem. Ber.*, **109**, 3646 (1976).
5. H. G. Alpermann, *Arzneim. Forsch.*, **16**, 1641 (1966).
6. S. Demirayak, K. Gueven, *Pharmazie*, **8**, 527 (1995).
7. D. J. Anderson, A. J. Taylor, *J. Heterocycl. Chem.*, **4**, 1091 (1986).

Московский государственный университет
им. М. В. Ломоносова, химический факультет
Москва 119992
e-mail: babaev@org.chem.msu.su

Поступило в редакцию 08.12.2004