

<https://doi.org/10.15407/dopovidi2020.04.085>

УДК 547.781+547.892

**Б.А. Демидчук¹, І.О. Сущенко², О.А. Михальченко³,
В.В. Суховєєв^{1,2}, В.С. Броварець¹**

¹ Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії ім. В.П. Кухаря НАН України, Київ

² Ніжинський державний університет ім. Миколи Гоголя

³ НТУ України “Київський політехнічний інститут ім. Ігоря Сікорського”

E-mail: bogdem@ukr.net

Синтез заміщених 5*H*-імідазо[1,2-*e*][1,3,5]триазепінів

Представлено членом-кореспондентом НАН України А.І. Вовком

*У результаті взаємодії 1-арил-2-азатетрахлор-1,3-бутадієнів з 2-(амінометил)імідазолом відбувається регіоселективне анелювання до імідазольного ядра триазепінового циклу і утворюються перші представники нової гетероциклічної системи 5*H*-імідазо[1,2-*e*][1,3,5]триазепіну з високими виходами. Будову останніх надійно доведено за допомогою сучасних спектральних досліджень і рентгеноструктурного аналізу.*

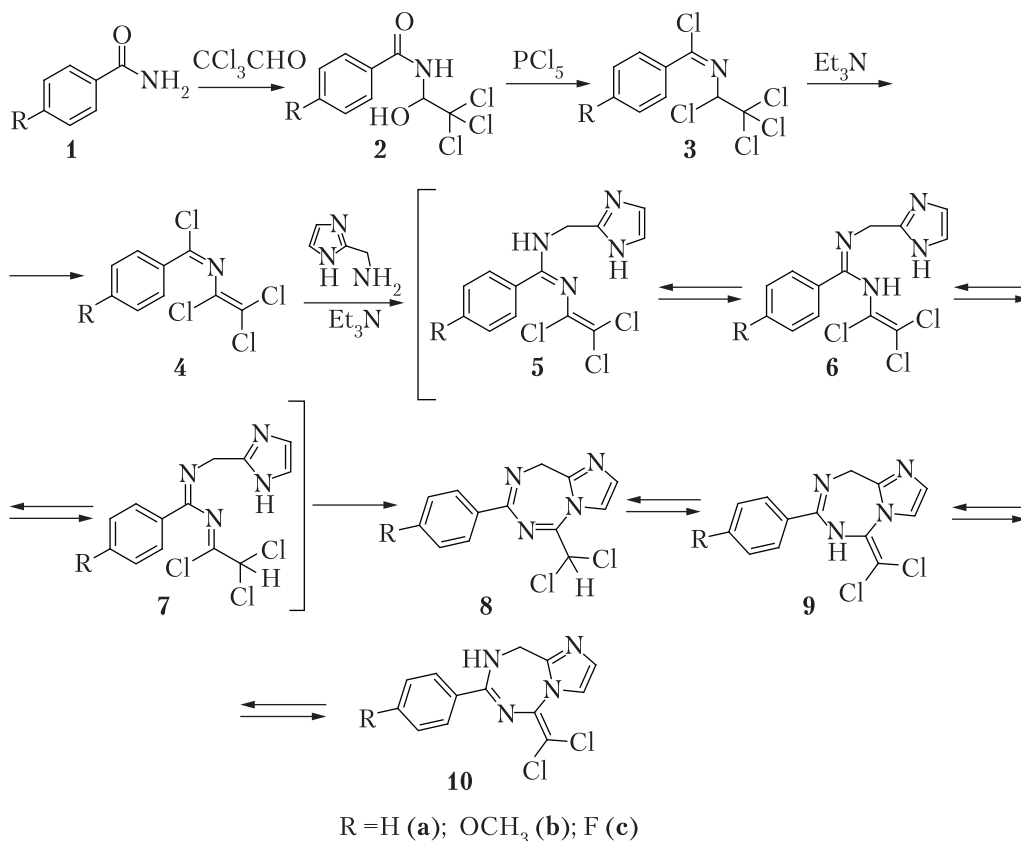
Ключові слова: *тетрахлор-2-аза-1,3-бутадієни, 2-(амінометил)імідазол, імідазо[1,2-*e*][1,3,5]триазепіни, регіоселективне анелювання.*

Похідні імідазотриазепінів є представниками біциклічної конденсованої системи, в якій імідазольний цикл анелюваний до триазепінового ядра. Обидва фрагменти є фармакофорними, що підтверджується широким спектром біологічної активності як серед похідних імідазолу [1–3], так і триазепіну [4–6], а також конденсованих похідних цих гетероциклів [7–10]. Тому перспективними об'єктами для вивчення біологічної дії є сполуки, які містять обидва гетероцикли в одній молекулі, у тому числі і гетероконденсовані.

Метою дослідження є розробка шляхів одержання невідомих раніше 5*H*-імідазо[1,2-*e*][1,3,5]триазепінів на основі доступних тетрахлор-2-аза-1,3-бутадієнів (**4**) [11].

Так, за допомогою простих підходів, зображених на схемі, спочатку аміді ароматичних кислот **1** шляхом взаємодії з хлоралем були перетворені в хлоральаміді **2**, які надалі піддавали дії пентахлориду фосфору і одержали імідоїлхлориди **3**. Для отримання тетрахлор-2-аза-1,3-бутадієнів **4** продукти **3** обробляли триетиламіном. Взаємодія сполук **4** з 2-(амінометил)імідазолом спочатку відбувається по первинній аміногрупі з утворенням проміжного продукту **5**, для якого можливі прототропні форми **6**, **7**. Надалі відбувається

Цитування: Демидчук Б.А., Сущенко І.О., Михальченко О.А., Суховєєв В.В., Броварець В.С. Синтез заміщених 5*H*-імідазо[1,2-*e*][1,3,5]триазепінів. *Допов. Нац. акад. наук Укр.* 2020. № 4. С. 85–90. <https://doi.org/10.15407/dopovidi2020.04.085>



внутрішньомолекулярна гетероциклізація проміжних продуктів **7** з утворенням семи-членного циклу **8**.

Така регіоспрямованість процесу **4**→**5**→**6**→**7**→**8**, який генерує імідазотриазепінову систему, обумовлена високою нуклеофільністю аміногрупи в боковому ланцюзі порівняно з центрами N¹ та N³ імідазольного кільця. Крім того, важливу роль відіграє різна рухливість атомів хлору біля центрів C¹ та C³ реагентів **4** [12, 13], а також прототропія проміжних продуктів конденсації **5**–**7**. У результаті поєднання усіх цих факторів утворюються сполуки **8** або їх прототропні ізомери **9** і **10**, що містять семичленний триазепіновий цикл.

Із трьох прототропних форм **8**, **9** і **10** більш вигідною виявилась форма **10**, що встановлено за допомогою спектрів ¹H ЯМР, в яких відсутній характерний сигнал СНCl₂ групи, але присутній триплетний сигнал NH групи в розчині дейтерованого диметилсульфоксиду [14, 15].

Рентгеноструктурне дослідження сполуки **10a** вказує на те, що й у кристалічному стані існує саме прототропна форма **10** як найбільш енергетично вигідна. Детальний розгляд прототропії синтезованих нами 5*H*-імідазо[1,2-*e*][1,3,5]триазепінів буде розглянуто в наступній публікації.

Варто зауважити, що сполуки **10** є нестійкими за умов нагрівання як у розчинниках, так і в твердому стані, їх топлення супроводжується розкладом. Тому кристали сполуки **10a** для РСА були отримані в результаті переосадження з розчину в ізопропіловому спирті МТБЕ.

Сфера застосування даної гетероциклізації обмежується використанням лише ароматичних кислот, що пов'язано з високою реакційною здатністю та малою селективністю 2-азатетрахлор-1,3-бутадієнів типу **4**, які містять аліфатичні замісники.

Експериментальна частина. Спектри ЯМР ^1H та ^{13}C виміряні на приладі Varian Unityplus 400 (робоча частота 400 та 100 МГц відповідно, внутрішній стандарт – сигнал залишкових протонів розчинників). ІЧ спектри зареєстровані за допомогою спектрометра Vertex 70 у таблетках КВг. Дані хромато-мас-спектрометрії отримано на високоефективному рідинному хроматографі Agilent 1100 Series, обладнаному діодною матрицею з мас-селективним детектором Agilent LC\MSD SL, метод іонізації – хімічна іонізація за умов атмосферного тиску (APCI). Дані елементного аналізу відповідають розрахованим. Температуру топлення визначено на установці Fisher-Johns.

Загальна методика синтезу сполук 10a–c. До суспензії 0,56 г (3,3 ммоль) дигідрохлориду 2-амінометилімідазолу в 50 мл ТГФ додавали 6 екв (2,77 мл, 19,8 ммоль) триетиламіну і перемішували 5 хв. До суміші приливали розчин 3,3 ммоль відповідного імідоїлхлориду **4a–e** в 10 мл ТГФ. Перемішували протягом 5–7 діб при 20 °С. Фільтрували гідрохлорид триетиламіну, фільтрат упарювали у вакуумі. До залишку додавали 50 мл води, кристалічний продукт фільтрували, висушували у вакуумі і аналізували без додаткового очищення.

5-Дихлорометилєн-7-фєніл-8,9-дигідро-5H-імідазо[1,2-е][1,3,5]триазепін (10a). Вихід 87 %. Т. топл. 165–170 °С (розкл.). Спектр ^1H ЯМР, δ , м.ч. (J , Гц): 4,50 (2H, ш. с, CH_2), 6,91 (1H, д, $J = 1,2$, $\text{CH}_{\text{imidazole}}$), 7,42–7,81 (6H, м, PhH, $\text{CH}_{\text{imidazole}}$), 8,82 (1H, т, $J = 4,0$, NH). Спектр ^{13}C ЯМР, δ , м.ч.: 39,2; 103,9; 121,5; 127,0; 127,7; 128,8; 131,5; 135,9; 136,3; 145,2; 154,9. ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 3209, 3061, 2998, 2847, 1615, 1564, 1541, 1485, 1444, 1426, 1350, 1310, 1232, 1123, 946, 873, 786, 747, 688. LC-MS, m/z : 293 $[\text{M}]^+$.

5-Дихлорометилєн-7-(4-метоксифєніл)-8,9-дигідро-5H-імідазо[1,2-е][1,3,5]триазепін (10b). Вихід 94 %. Т. топл. 175–186 °С (розкл.). Спектр ^1H ЯМР, δ , м.ч. (J , Гц): 3,79 (3H, с, OCH_3), 4,45 (2H, ш. с, CH_2), 6,90 (1H, с, $\text{CH}_{\text{imidazole}}$), 6,97 (2H, д, $J = 8,8$, ArH), 7,43 (1H, с, $\text{CH}_{\text{imidazole}}$), 7,74 (2H, д, $J = 8,8$, ArH), 8,67 (1H, уш.с, NH). Спектр ^{13}C , δ , м.ч.: 39,1; 55,9; 103,2; 114,0; 121,5; 126,9; 127,9; 129,4; 136,4; 145,4; 154,4; 161,9. ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 3200, 2993, 2912, 2837, 1604, 1557, 1501, 1422, 1353, 1302, 1253, 1235, 1182, 1121, 1030, 870, 836, 796, 737. LC-MS, m/z : 323 $[\text{M}]^+$.

5-Дихлорометилєн-7-(4-фторофєніл)-8,9-дигідро-5H-імідазо[1,2-е][1,3,5]триазепін (10c). Вихід 92 %. Т. топл. 170–174 °С (розкл.). Спектр ^1H ЯМР, δ , м.ч.: 4,50 (2H, ш.с, CH_2), 6,90 (1H, д, $J = 0,8$, $\text{CH}_{\text{imidazole}}$), 7,27 (2H, д, $J = 8,8$, ArH), 7,49 (1H, д, $J = 0,8$, $\text{CH}_{\text{imidazole}}$), 7,81 (2H, д.д, $J_1 = 8,8, J_2 = 5,6$ ArH), 8,87 (1H, т, $J = 2,4$, NH). Спектр ^{13}C , δ , м.ч.: 39,1; 104,0; 115,6; 121,5; 127,0; 130,2; 132,3; 136,1; 145,2; 153,8; 165,2. ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 3204, 3080, 3013, 1621, 1550, 1499, 1426, 1353, 1316, 1233, 1165, 1124, 872, 846, 737, 639, 478. LC-MS, m/z : 311 $[\text{M}]^+$.

ЦИТОВАНА ЛІТЕРАТУРА

- Swahn B.-M., Holenz J., Kihlström J., Kolmodin K., Lindström J., Plobeck N., Rotticci D., Sehgelmeble F., Sundström M., Berg S., Fäلتing J., Georgievskа B., Gustavsson S., Neelissen J., Ek M., Olsson L.-L., Berg S. Aminoimidazoles as BACE-1 inhibitors: The challenge to achieve in vivo brain efficacy. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2012. **22**. P. 1854–1859. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2012.01.079>

- Zhang H., Khalil Z., Conte M. M., Plisson F., Capon R. J. A search for kinase inhibitors and antibacterial agents: bromopyrrolo-2-aminoimidazoles from a deep-water Great Australian Bight sponge, *Axinella* sp. *Tetrahedron Lett.* 2012. **53**. P. 3784–3787. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2012.05.051>
- Chiriano G., De Simone A., Mancini F., Perez D.I., Cavalli A., Bolognesi M.L., Legname G., Martinez A., Andrisano V., Carloni P., Roberti M. A small chemical library of 2-aminoimidazole derivatives as BACE-1 inhibitors: Structure-based design, synthesis, and biological evaluation. *Eur. J. Med. Chem.* 2012. **48**. P. 206–213. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2011.12.016>
- Ghanem N.M., Farouk F., George R.F., Abbas S.E.S., El-Badry O.M. Design and synthesis of novel imidazo[4,5-*b*]pyridine based compounds as potent anticancer agents with CDK9 inhibitory activity. *Bioorg. Chem.* 2018. **80**. P. 565–576. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2018.07.006>
- Smejkal T., Hachisu S., Scutt J.N., Willetts N.J., Sayer D., Wildsmith L., Oliver S., Thompson C., Muehlebach M. Herbicidal aryldiones incorporating a 5-methoxy-[1,2,5]triazepane ring. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2018. **28**. P. 339–343. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2017.12.042>
- Rodrigues T., Prudencio M., Moreira R., Mota M.M., Lopes F. Targeting the liver stage of malaria parasites: a yet unmet goal. *J. Med. Chem.* 2012. **55**. P. 995–1012. <https://doi.org/10.1021/jm201095h>
- Zeydi M.M., Mahmoodi N.O. Overview on developed synthesis methods of triazepane heterocycles. *J. Chin. Chem. Soc.* 2017. **64**, № 9. P. 1023–1034. <https://doi.org/10.1002/jccs.201700069>
- Elattar K.M., Abozeid M.A., Etman H.A. Developments in 1,2,5-triazepines chemistry: reactions and synthetic applications. *Synth. Commun.* 2015. **46**. P. 93–117. <https://doi.org/10.1080/00397911.2015.1109126>
- Komodziński K., Lepczyńska J., Ruzkowski P., Milecki J., Skalski B. Biological evaluation of an imidazole-fused 1,3,5-triazepinone nucleoside and its photochemical generation via a 6-azidopurine modified oligonucleotide. *Tetrahedron Lett.* 2013. **54**. P. 3781–3784. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2013.05.051>
- Foldesi T., Dancso A., Simig G., Volk B., Milen M. Efficient synthesis of a new compound family, 9-aryl-5H-imidazo[2,1-*d*][1,2,5]triazepin-6(7H)-ones. *Tetrahedron.* 2016. **72**. P. 5427–5432. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2016.07.029>
- Драч Б.С., Ковалев В.А., Кирсанов А.В. Взаимодействие хлорангидридов N-1,2,2,2-тетрахлорэтил-, N-перхлорвинил- и N-перхлорэтилиминобензойных кислот с аминами. *Журн. орган. химии.* 1975. **11**, № 1. С. 122–127.
- Драч Б.С., Ковалев В.А., Кирсанов А.В. Реакции циклизации хлорангидридов N-перхлорвинилиминокарбоновых кислот с нуклеофилами. *Журн. орган. химии.* 1976. **12**, № 3. С. 673–678.
- Драч Б.С., Ковалев В.А. Хлорангидриды N-1-хлоралкил- и N-1-хлор-1-алкенилиминобензойных кислот. *Журн. орган. химии.* 1976. **12**, № 11. С. 2319–2325.
- Demydchuk V.A., Rusanov E.B., Rusanova J.A., Brovarets V.S. Regioselective synthesis of bicyclic 1,3,5-triazepine system starting from tetrachloro-2-aza-1,3-butadienes. *Curr. Chem. Lett.* 2017. **6**, № 2. P. 49–54. <https://doi.org/10.5267/j.ccl.2017.2.001>
- Demydchuk V.A., Gakh A.A., Brovarets V.S., Chernega A.N., Rusanov E.B., Drach B.S. Regioselective annulation of seven-, eight-, and nine-membered azaheterocycles to benzimidazole starting from chloro-substituted 2-aza-1,3-dienes. *Synthesis.* 2006. **14**. P. 2323–2326. <https://doi.org/10.1055/s-2006-942453>

Надійшло до редакції 16.01.2020

REFERENCES

- Swahn, B.-M., Holenz, J., Kihlström, J., Kolmodin, K., Lindström, J., Plobeck, N., Rotticci, D., Sehgelmeble, F., Sundström, M., Berg, S., Fälting, J., Georgievska, B., Gustavsson, S., Neelissen, J., Ek, M., Olsson, L.-L. & Berg, S. (2012). Aminoimidazoles as BACE-1 inhibitors: The challenge to achieve in vivo brain efficacy. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, No. 22, pp. 1854-1859. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2012.01.079>
- Zhang, H., Khalil, Z., Conte, M. M., Plisson, F. & Capon, R. J. (2012). A search for kinase inhibitors and antibacterial agents: bromopyrrolo-2-aminoimidazoles from a deep-water Great Australian Bight sponge, *Axinella* sp. *Tetrahedron Lett.*, No. 53, pp. 3784-3787. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2012.05.051>
- Chiriano, G., De Simone, A., Mancini, F., Perez, D. I., Cavalli, A., Bolognesi, M. L., Legname, G., Martinez, A., Andrisano, V., Carloni, P. & Roberti, M. (2012). A small chemical library of 2-aminoimidazole derivatives as BACE-1 inhibitors: Structure-based design, synthesis, and biological evaluation. *Eur. J. Med. Chem.*, No. 48, pp. 206-213. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2011.12.016>

- Ghanem, N. M., Farouk, F., George, R. F., Abbas, S. E. S. & El-Badry, O. M. (2018). Design and synthesis of novel imidazo[4,5-*b*]pyridine based compounds as potent anticancer agents with CDK9 inhibitory activity. *Bioorg. Chem.*, No. 80, pp. 565-576. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2018.07.006>
- Smejkal, T., Hachisu, S., Scutt, J. N., Willetts, N. J., Sayer, D., Wildsmith, L., Oliver, S., Thompson, C. & Muehlebach, M. (2018). Herbicidal aryldiones incorporating a 5-methoxy-[1,2,5]triazepane ring. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, No. 28, pp. 339-343. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2017.12.042>
- Rodrigues, T., Prudencio, M., Moreira, R., Mota, M. M. & Lopes, F. (2012). Targeting the liver stage of malaria parasites: a yet unmet goal. *J. Med. Chem.*, No. 55, pp. 995-1012. <https://doi.org/10.1021/jm201095h>
- Zeydi, M. M. & Mahmoodi, N. O. (2017). Overview on developed synthesis methods of triazepane heterocycles. *J. Chin. Chem. Soc.*, 64, No. 9, pp. 1023-1034. <https://doi.org/10.1002/jccs.201700069>
- Elattar, K. M., Abozeid, M. A. & Etman, H. A. (2015). Developments in 1,2,5-triazepines chemistry: reactions and synthetic applications. *Synth. Commun.*, No. 46, pp. 93-117. <https://doi.org/10.1080/00397911.2015.1109126>
- Komodziński, K., Lepczyńska, J., Ruszkowski, P., Milecki, J. & Skalski, B. (2013). Biological evaluation of an imidazole-fused 1,3,5-triazepinone nucleoside and its photochemical generation via a 6-azidopurine modified oligonucleotide. *Tetrahedron Lett.*, No. 54, pp. 3781-3784. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2013.05.051>
- Foldesi, T., Dancso, A., Simig, G., Volk, B. & Milen, M. (2016). Efficient synthesis of a new compound family, 9-aryl-5*H*-imidazo[2,1-*d*][1,2,5]triazepin-6(7*H*)-ones. *Tetrahedron*, No. 72, pp. 5427-5432. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2016.07.029>
- Drach, B. S., Kovalev, V. A. & Kirsanov, A. V. (1975). Reaction of acid chlorides of *N*-1,2,2,2-tetrachloroethyl-, *N*-perchlorovinyl- and *N*-perchloroethyliminobenzoic acids with amines. *Zhurn. Organ. Khimii*, 11, No. 1, pp. 122-127 (in Russian).
- Drach, B. S., Kovalev, V. A. & Kirsanov, A. V. (1976). Cyclization reactions of *N*-perchlorovinyliminocarboxylic acid chlorides with nucleophiles. *Zhurn. Organ. Khimii*, 12, No. 3, pp. 673-678 (in Russian).
- Drach, B. S. & Kovalev, V. A. (1976). Chlorides of *N* 1-chloroalkyl- and *N* 1-chloro-1-alkenyliminobenzoic acids. *Zhurn. Organ. Khimii*, 12, No. 11, pp. 2319-2325 (in Russian).
- Demydchuk, B. A., Rusanov, E. B., Rusanova, J. A. & Brovarets, V. S. (2017). Regioselective synthesis of bicyclic 1,3,5-triazepine system starting from tetrachloro-2-aza-1,3-butadienes. *Curr. Chem. Lett.*, 6, No. 2, pp. 49-54. <https://doi.org/10.5267/j.ccl.2017.2.001>
- Demydchuk, B. A., Gakh, A. A., Brovarets, V. S., Chernega, A. N., Rusanov, E. B. & Drach, B. S. (2006). Regioselective annulation of seven-, eight-, and nine-membered azaheterocycles to benzimidazole starting from chloro-substituted 2-aza-1,3-dienes. *Synthesis*, No. 14, pp. 2323-2326. <https://doi.org/10.1055/s-2006-942453>

Received 16.01.2020

Б.А. Демидчук¹, И.А. Сущенко², А.А. Михальченко³,
В.В. Суховеев^{1,2}, В.С. Броварец¹

¹ Інститут біоорганічної хімії та нафтехімії ім. В.П. Кухаря НАН України, Київ

² Нежинський державний університет ім. Ніколая Гоголя

³ НТУ України "Київський політехнічний інститут ім. Ігоря Сикорського"

E-mail: bogdem@ukr.net

СИНТЕЗ ЗАМЕЩЕННЫХ 5*H*-ИМИДАЗО[1,2-*e*][1,3,5]ТРИАЗЕПИНОВ

Вследствие взаимодействия 1-арил-2-азатетрахлор-1,3-бетадиенов с 2-(аминометил)имидазолом происходит региоселективное аннелирование к имидазольному ядру триазепинового цикла и образуются первые представители новой гетероциклической системы 5*H*-имидазо[1,2-*e*][1,3,5]триазепина с высокими выходами. Строение продуктов надежно подтверждено с помощью современных спектральных исследований и рентгеноструктурного анализа.

Ключевые слова: тетрахло-2-аза-1,3-бутадиены, 2-(аминометил)имидазол, имидазо[1,2-*e*][1,3,5]триазепины, региоселективное аннелирование.

B.A. Demidchuk¹, I.O. Sushchenko², O.A. Mikhalchenko³,
V.V. Sukhoveev^{1,2}, V.S. Brovarets¹

¹ V.P. Kukhar Institute of Bioorganic Chemistry and Petrochemistry of the NAS of Ukraine, Kyiv

² Nizhyn Mykola Gogol State University

³ NTU of Ukraine "Igor Sikorsky Kyiv Polytechnic Institute"

E-mail: bogdem@ukr.net

SYNTHESIS OF SUBSTITUTED 5*H*-IMIDAZO[1,2-*e*][1,3,5]TRIAZEPINES

A preparative method for the synthesis of previously unknown substituted 5*H*-imidazo[1,2-*e*][1,3,5]triazepines was developed based on the available reagents. Thus, the interaction of aromatic acid amides with chloral leads to chloralamides, which are subsequently converted into imidoylchlorides by the action of phosphorus pentachloride. The latter, when treated with triethylamine, give tetrachloro-2-aza-1,3-butadiene. The interaction of them with 2-(aminomethyl)imidazole proceeds regioselectively on the primary amino group with the formation of intermediates, the prototropy of which promotes the intramolecular heterocyclization with the participation of the imidoyl chloride moiety and the endocyclic nitrogen atom of the imidazole. As a result of all these transformations, a regioselective annulation to the imidazole of the triazepine cycle occurs to give in high yields the first representatives of the new 5*H*-imidazo[1,2-*e*][1,3,5]triazepine heterocyclic system. Their structure was reliably proven with the help of the modern spectral studies and X-ray diffraction analysis.

Keywords: tetrachloro-2-aza-1,3-butadienes, 2-(aminomethyl)imidazole, imidazo[1,2-*e*][1,3,5]triazepines, regioselective annulation.