

УДК 547.781.4: 615.31

© Грозав А.М., 2015

Буковинський державний медичний університет, Чернівці

## ВИКОРИСТАННЯ РЕАКЦІЇ КУПРОКАТАЛІТИЧНОГО ЦИКЛОПРИЄДНАННЯ ДЛЯ ОТРИМАННЯ 4-ЗАМІЩЕНИХ 1-(ІМІДАЗОЛ-5-ІЛМЕТИЛ)-1,2,3-ТРИАЗОЛІВ

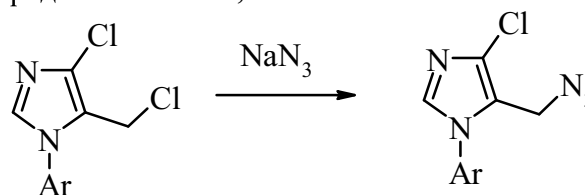
*5-Азидометилімідазоли в умовах купрокаталізу реагують із термінальними алкінами за схемою [3+2]-циклоприєднання із утворенням 4-заміщених 1-(імідазол-5-ілметил)-1,2,3-триазолів.*

**Ключові слова:** 5-азидометил-1-арил-4-хлоро-1H-імідазоли, 1-(імідазол-5-ілметил)-1,2,3-триазоли, фенілацетилен, метилпропілат, купрокаталітичне циклоприєднання

Азоли відіграють важливу роль у фармацевтичній хімії, оскільки входять до складу низки амінокислот, вітамінів, алкалоїдів, антибіотиків та інших природних біорегуляторів. Зауважимо, що не тільки природні, але й синтетичні азоли широко використовуються для створення рiстрегуляторів рослин, гербіцидів, інсектицидів і фармацевтичних препаратів [1]. Перспективним класом азольних систем є сполуки ряду імідазолу, які відзначаються потужним спектром фармакологічної активності [2-4]. Серед інших типів азольних гетероциклів на особливу роль також заслуговують похідні 1,2,3-триазолу, яким притаманна антимікробна [5], протитуберкульозна [6] та цитотоксична активність [7]. У силу сказаного доцільним, на наш погляд, видавалося поєднання цих двох нітрогеновмісних циклів в одній молекулі з метою отримання на їх основі нових фармакологічно активних речовин.

Для формування триазольного циклу останнім часом великої популярності набула методологія «клік-хімії», зокрема купрокаталітичне циклоприєднання азидосполук до алкінів [8-9]. Саме тому для побудови нових бігетероциклічних ансамблів із імідазольного та 1,2,3-триазольного ядер нами запропонована препаративно зручна схема, яка передбачає використання реакції [3+2]-циклоприєднання доступних 5-азидометилімідазолів до термінальних алкінів.

Нещодавно [10] ми розробили препаративно зручний метод одержання 5-азидометилімідазолу **2 б**, який базувався на взаємодії 5-хлорометилімідазолу **1 б** з натрій азидом в розчині ДМФА за кімнатної температури. У поданій роботі спектр такого типу сполук розширено синтезом їх представників **2 а, в**.

**1 а-в****2 а-в**

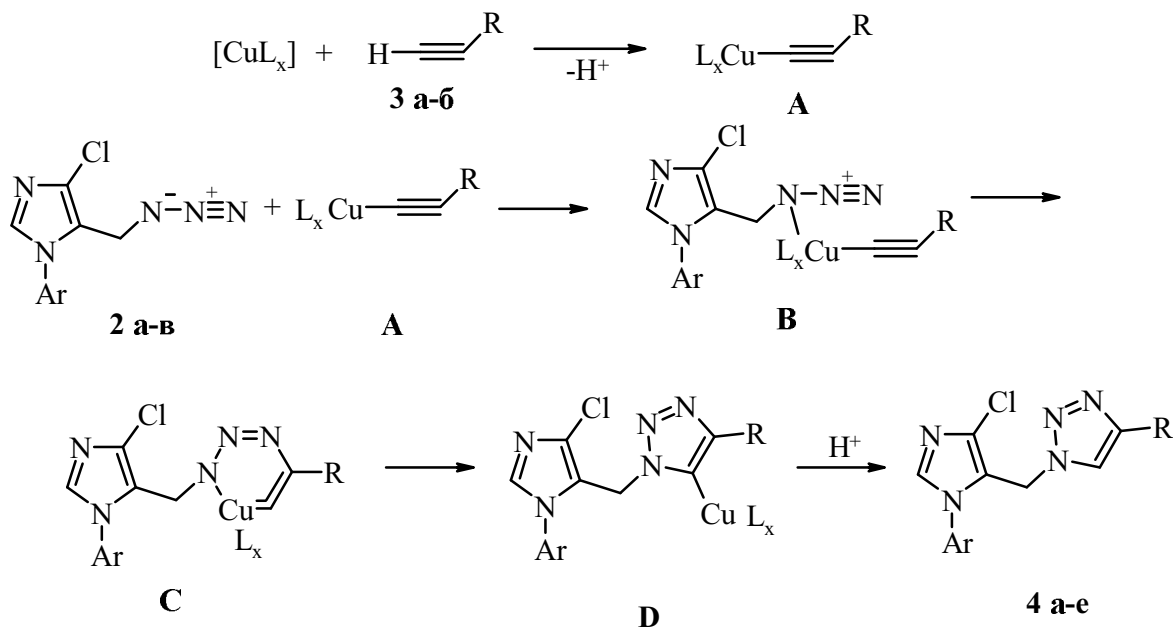
**1-2**, Ar = 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (а), 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (б), 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (в)

5-Азидометилімідазоли **2 а-в** вводились у реакцію купрокаталітичного циклоприєднання з термінальними алкінами **3 а, б**. Процес здійснювали в середовищі тетрагідрофуран-вода за присутності триетиламіну, як джерело йонів Cu(I) використовувалась система CuSO<sub>4</sub>-аскорбінова кислота в співвідношенні 1:2. У результаті отримували 4-заміщені 1-(імідазол-5-ілметил)-1,2,3-триазолів **4 а-е** із виходами 80-85%.

Згідно із літературними джерелами [11], купрокаталітичне циклоприєднання азидогрупи до алкінів є регіоселективним і зазвичай дає 1,4-дизаміщені 1,2,3-триазоли як єдині продукти реакції. З'ясовано, що реакція перебігає через проміжне утворення ацетиленідів купруму **А**, що зумовлює високу реакційну здатність тільки

термінальних алкінів. Водночас купрум активує азидогрупу шляхом його координації із утворенням проміжно комплексу **B**, що визначає регіоселективність реакції. Затим

відбувається формування шестичленного металоциклу **C**, який зазнає відновного елімінування з утворенням купрум-триазолільних похідних **D**. Гідроліз останніх приводить до цільових сполук **4 а-е**.



**3**, R=COOMe (а), Ph (б); **4**, R=COOMe, Ar= 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, (а), 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (б), 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (в); R=Ph, Ar= 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, (г), 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (д), 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (е)

Синтезовані 1-імідазоліл-1,2,3-триазили **4 а-е** – безбарвні кристалічні речовини, добре їх структура узгоджується із результатами вимірів хроматомас-, ЯМР <sup>1</sup>H та <sup>13</sup>C спектрів. Зокрема, спектри ЯМР <sup>1</sup>H відзначаються синглетами мостикових метиленових груп при 5.58-5.64 м.ч. та протонів Н<sup>5</sup> триазольного циклу в інтервалі 8.21-8.47. Окрім цього, утворення 1,2,3-триазольного циклу надійно підтверджується наявністю у спектрах ЯМР <sup>13</sup>C сигналів атомів С<sup>4</sup> (138-146 м.ч.) та С<sup>5</sup> (127-128 м.ч.).

#### Експериментальна частина

ІЧ спектри сполук у таблетках КВр записані на приладі UR-20. Спектри ЯМР <sup>1</sup>H і <sup>13</sup>C виміряні на спектрометрі Bruker Avance DRX-500 (500.13, 127.75 МГц відповідно) в ДМСО-d<sub>6</sub>, внутрішній стандарт - ТМС. Хроматомас-спектри отримані на приладі Aligent 1100/DAD/HSD / VLG119562.

**5-Азидометил-1-арил-4-хлоро-1H-імідазоли (2 а-в)**. Синтезовані за методикою [10].

розчинні в полярних органічних розчинниках.

**5-Азидометил-1-(4-фторофеніл)-4-хлоро-1H-імідазол (2 а)**. Вихід 87%, т.пл. 100-102°C. ІЧ спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 2140 (N<sub>3</sub>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.д.: 4.43 с (2H, CH<sub>2</sub>), 7.42-7.61 м (4H<sub>аром.</sub>), 7.99 с (1H, H<sup>2</sup><sub>імідазол</sub>). Знайдено, %: С 47.99; Н 2.70; N 27.74. [M+1]<sup>+</sup> 252. C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>ClFN<sub>5</sub>. Вирахувано, %: С 47.73; Н 2.80; N 27.83. М 251.65.

**5-Азидометил-1-(4-метилфеніл)-4-хлоро-1H-імідазол (2 в)**. Вихід 85%, т.пл. 95-97°C. ІЧ спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 2140 (N<sub>3</sub>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.д.: 2.38 с (3H, CH<sub>3</sub>), 4.41 с (2H, CH<sub>2</sub>), 7.39с (4H<sub>аром.</sub>), 7.99 с (1H, H<sup>2</sup><sub>імідазол</sub>). Знайдено, %: С 53.59; Н 4.15; N 28.40. [M+1]<sup>+</sup> 248. C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>ClN<sub>5</sub>. Вирахувано, %: С 53.34; Н 4.07; N 28.27. М 247.69.

**Метил 1-[(1-арил-4-хлоро-1H-імідазол-5-іл)метил]-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксилати та 1-[(1-арил-4-хлоро-1H-імідазол-5-іл)метил]-4-феніл-1H-1,2,3-триазили (4 а-е)**. До розчину 10 ммоль азиду **2 а-в** в 10 мл тетрагідрофурану додавали 0.84 г (10 ммоль) метилпропіолату (у випадку сполук **4 а-в**)

або 1 г (10 ммоль) фенілацетилену (у випадку сполук **4 г-е**), 0.25 г (1 ммоль) купрум (II) сульфату пентагідрату та 0.35 г (2 ммоль) аскорбінової кислоти. До отриманого розчину додавали воду до отримання емульсії, додавали 2-3 краплі триетиламіну та перемішували за кімнатної температури 12 год. Реакційну суміш виливали в 20 мл води, осад, що утворився відфільтровували, промивали водою, сушили і кристалізували із 80%-ного водного етанолу.

**Метил 1-{{1-(4-фторофеніл)-4-хлоро-1H-імідазол-5-іл}метил}-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксилат (4 а).** Вихід 80 %, т.пл. 140-142°C. ІЧ спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1725 (C=O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.ч.: 3.79 с (3H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 5.62 с (2H,  $\text{CH}_2$ ), 7.32-7.49 м (4H<sub>аром.</sub>), 8.03 с (1H,  $\text{H}^2_{\text{імідазол}}$ ), 8.44 с (1H,  $\text{H}^5_{\text{триазол}}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.ч.: 41.94 ( $\text{CH}_2$ ), 51.52 ( $\text{CH}_3\text{O}$ ), 120.57 ( $\text{C}^5_{\text{імідазол}}$ ), 122.33 ( $\text{C}^2_{\text{імідазол}}$ ), 128.80 ( $\text{C}^5_{\text{триазол}}$ ), 132.10 ( $\text{C}^4_{\text{імідазол}}$ ), 138.16 ( $\text{C}^4_{\text{триазол}}$ ), 128.30 д ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ,  $^2J_{\text{C-F}}$  8.8 Гц), 129.77.131.10 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 161.90 д ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ,  $^1J_{\text{C-F}}$  246.8 Гц). Знайдено, %: C 49.84; H 3.19; N 20.75.  $[\text{M}+1]^+$  336.  $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{ClFN}_5\text{O}_2$ . Вираховано, %: C 50.09; H 3.30; N 20.86. M 335.7.

**Метил 1-{{4-хлоро-1-(4-хлорофеніл)-1H-імідазол-5-іл}метил}-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксилат (4 б).** Вихід 82%, т.пл. 156-158°C. ІЧ спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1730 (C=O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.ч.: 3.79 с (3H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 5.64 с (2H,  $\text{CH}_2$ ), 7.44 д (2H<sub>аром.</sub> J 8.4 Гц), 7.59 д (2H<sub>аром.</sub> J 8.4 Гц), 8.02 с (1H,  $\text{H}^2_{\text{імідазол}}$ ), 8.47 с (1H,  $\text{H}^5_{\text{триазол}}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.ч.: 41.92 ( $\text{CH}_2$ ), 51.39 ( $\text{CH}_3\text{O}$ ), 120.82 ( $\text{C}^5_{\text{імідазол}}$ ), 122.07 ( $\text{C}^2_{\text{імідазол}}$ ), 128.90 ( $\text{C}^5_{\text{триазол}}$ ), 133.88 ( $\text{C}^4_{\text{імідазол}}$ ), 138.17 ( $\text{C}^4_{\text{триазол}}$ ), 127.68, 129.50, 129.99, 133.61 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 160.25 (C=O). Знайдено, %: C 47.92; H 3.20; N 19.78.  $[\text{M}+1]^+$  353.  $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_2$ . Вираховано, %: C 47.75; H 3.15; N 19.89. M 352.2.

**Метил 1-{{1-(4-метилфеніл)-4-хлоро-1H-імідазол-5-іл}метил}-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксилат (4 в).** Вихід 82%, т.пл. 138-140°C. ІЧ спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1725 (C=O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.ч.: 2.36 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.79 с (3H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 5.61 с (2H,  $\text{CH}_2$ ), 7.26 д (2H<sub>аром.</sub> J 7.6 Гц), 7.31 д (2H<sub>аром.</sub> J 7.6 Гц), 7.93 с (1H,  $\text{H}^2_{\text{імідазол}}$ ), 8.38 с (1H,

$\text{H}^5_{\text{триазол}}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.ч.: 20.72 ( $\text{CH}_3$ ), 42.03 ( $\text{CH}_2$ ), 51.67 ( $\text{CH}_3\text{O}$ ), 120.40 ( $\text{C}^5_{\text{імідазол}}$ ), 122.53 ( $\text{C}^2_{\text{імідазол}}$ ), 128.85 ( $\text{C}^5_{\text{триазол}}$ ), 132.30 ( $\text{C}^4_{\text{імідазол}}$ ), 138.25 ( $\text{C}^4_{\text{триазол}}$ ), 125.53, 129.82, 129.94, 139.06 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 160.40 (C=O). Знайдено, %: C 54.52; H 4.14; N 20.98.  $[\text{M}+1]^+$  332.  $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{ClN}_5\text{O}_2$ . Вираховано, %: C 54.31; H 4.25; N 21.11. M 331.8.

**1-{{1-(4-Фторофеніл)-4-хлоро-1H-імідазол-5-іл}метил}-4-феніл-1H-1,2,3-триазол (4 г).** Вихід 89 %, т.пл. 168-170°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.ч.: 5.63 с (2H,  $\text{CH}_2$ ), 7.31-7.55 м (8H<sub>аром.</sub>), 7.76 д (2H<sub>аром.</sub> J 7.2 Гц), 7.99 с (1H,  $\text{H}^2_{\text{імідазол}}$ ), 8.25 с (1H,  $\text{H}^5_{\text{триазол}}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.ч.: 41.75 ( $\text{CH}_2$ ), 120.28 ( $\text{C}^5_{\text{імідазол}}$ ), 121.71 ( $\text{C}^2_{\text{імідазол}}$ ), 128.93 ( $\text{C}^5_{\text{триазол}}$ ), 132.64 ( $\text{C}^4_{\text{імідазол}}$ ), 146.61 ( $\text{C}^4_{\text{триазол}}$ ), 120.80, 121.71, 127.67, 128.39 д ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ,  $^2J_{\text{C-F}}$  8.5 Гц), 129.84, 130.38, 131.28, 137.64 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 162.01 д ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ,  $^1J_{\text{C-F}}$  248.5 Гц). Знайдено, %: C 61.36; H 3.62; N 19.69.  $[\text{M}+1]^+$  354.  $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{ClFN}_5$ . Вираховано, %: C 61.11; H 3.70; N 19.80. M 353.8.

**1-{{4-Хлоро-1-(4-хлорофеніл)-1H-імідазол-5-іл}метил}-4-феніл-1H-1,2,3-триазол (4 д).** Вихід 87 %, т.пл. 180-182°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.ч.: 5.61 с (2H,  $\text{CH}_2$ ), 7.31-7.62 м (7H<sub>аром.</sub>), 7.76 д (2H<sub>аром.</sub> J 7.2 Гц), 8.01 с (1H,  $\text{H}^2_{\text{імідазол}}$ ), 8.27 с (1H,  $\text{H}^5_{\text{триазол}}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.ч.: 41.72 ( $\text{CH}_2$ ), 120.79 ( $\text{C}^5_{\text{імідазол}}$ ), 121.31 ( $\text{C}^2_{\text{імідазол}}$ ), 127.88 ( $\text{C}^5_{\text{триазол}}$ ), 133.93 ( $\text{C}^4_{\text{імідазол}}$ ), 146.21 ( $\text{C}^4_{\text{триазол}}$ ), 125.26, 127.91, 128.91, 129.74, 130.06, 133.86, 137.47 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ). Знайдено, %: C 58.51; H 3.50; N 19.03.  $[\text{M}+1]^+$  371.  $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{N}_5$ . Вираховано, %: C 58.39; H 3.54; N 18.92. M 370.2.

**1-{{1-(4-Метилфеніл)-4-хлоро-1H-імідазол-5-іл}метил}-4-феніл-1H-1,2,3-триазол (4 е).** Вихід 85 %, т.пл. 185-187°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.ч.: 2.34 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 5.58 с (2H,  $\text{CH}_2$ ), 7.30-7.44 м (7H<sub>аром.</sub>), 7.76 д (2H<sub>аром.</sub> J 7.4 Гц), 7.96 с (1H,  $\text{H}^2_{\text{імідазол}}$ ), 8.21 с (1H,  $\text{H}^5_{\text{триазол}}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.ч.: 20.36 ( $\text{CH}_3$ ), 42.79 ( $\text{CH}_2$ ), 120.72 ( $\text{C}^5_{\text{імідазол}}$ ), 121.04 ( $\text{C}^2_{\text{імідазол}}$ ), 127.75 ( $\text{C}^5_{\text{триазол}}$ ), 132.42 ( $\text{C}^4_{\text{імідазол}}$ ), 146.15 ( $\text{C}^4_{\text{триазол}}$ ), 125.75, 128.80, 129.94, 130.37, 132.42, 137.50, 138.95 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ). Знайдено, %: C 65.40; H 4.50; N 19.85.  $[\text{M}+1]^+$  350.

C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>ClN<sub>5</sub>. Вираховано, %: С 65.24; Н 4.61; N 20.02. М 349.8.

### Висновок

Показано, що реакція купрокаталітичного [3+2]-циклоприєднання 5-азидометилімідазолів до термінальних алкінів – препаративно зручний метод синтезу 4-заміщених 1-(імідазол-5-ілметил)-1,2,3-триазолів, як перспективних об'єктів для дослідження біологічної активності.

### Література

1. Броварец В. Химия и биологическая активность азолов / В. Броварец, В. Зябрев // LAP Lamdert Academic Publishing. – 2014. – 450 с.
2. Gising J. Trisubstituted imidazoles as Mycobacterium tuberculosis glutamine synthetase inhibitors / J. Gising, M. T. Nilsson, L. R. Odell [et al.] // J. Med. Chem. – 2012. – Vol. 55, № 6. – P. 2894-2898.
3. Narasimhan B. Biological importance of imidazole nucleus in the new millennium / B. Narasimhan, D. Sharma, P. Kumar // Med. Chem. Res. – 2011. – Vol. 20, № 8. – P. 1119-1140.
4. Samant B.S. Compounds containing 2-substituted imidazole ring for treatment against human african trypanosomiasis / B. S. Samant, M. G. Sukhthankar // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2011. – Vol. 21, № 3. – P. 1015-1018.
5. Reck F. Identification of 4-substituted 1,2,3-triazoles as novel oxazolidinone antibacterial agents with reduced activity with reduced against monoamine oxidase A / F. Reck, F. Zhou, M. Girardot [et al] // J.Med.Chem. – 2005. – Vol.48. –P.499-506.
6. Dabak K. Synthesis and investigation of tuberculosis inhibitor activities of some 1,2,3-triazole derivatives / K. Dabak, O. Serez, A. Akar [et al] // Eur.J.Med.Chem. – 2003. – Vol.38. –P.215-218.
7. Odlo K. 1,5-Disubstituted 1,2,3-triazoles as cis-restricted analogues of combretastatin A-4: Synthesis, molecular modeling and evaluation as cytotoxic agent and inhibitor of tubulin / K. Odlo, J. Hentzen, J. Fournier [et al] // Bioorg.Med.Chem. – 2008. – Vol.16. – P.4829-4838.
8. Odlo K. One-pot synthesis of 1,4-disubstituted 1,2,3-triazoles from terminal acetylenes and in situ generated azide / K. Odlo, E. A. Hoydan, T.V. Hansen // Tetrahedron Lett. – 2007. – Vol.48. –P.2097-2099.
9. Appukkuttan P. A microwave-assisted click chemistry synthesis of 1,4-disubstituted 1,2,3-triazoles via a copper(I)-catalyzed three-component reaction / P. Appukkuttan, W. Dehaen, V.V. Fokin[et al.] // Org. Lett. – 2004. – Vol.6, №23. – P. 4223-4225.
10. Chornous V.A., Polyfunctional imidazoles: VII 1-Aryl-4-chloro-5-[hydroxy(halo)methyl]-1H-imidazoles and their derivatives / Chornous V.A., Grozav A.M., Klynkovskii D.V. [et al.] // Russian journal of organic chemistry. – 2013. – Vol. 49, № 34. – P. 568-574.
11. Wu P. Catalytic Azide-Alkyne Cycloaddition: Reactivity and Applications / P.Wu, V. V. Fokin // Aldrichimica Acta. – 2007. – Vol.40, – №1. – P. 7–17.

### Summary

Grozav A.M.

Bukovinian state medical university, Chernivtsi

## USAGE OF COPPER CATALYZED CYCLOADDITION REACTION FOR SYNTHESIS OF 4-SUBSTITUTED 1-(IMIDAZOLE-5-ILMETHYL)-1,2,3-TRIAZOLES

5-Azidomethylimidazoles in conditions of copper catalysis react with terminal alkynes in accordance with the scheme [3+2]-cycloaddition, producing 4-substituted 1-(imidazole-5-ilmethyl)-1,2,3-triazoles.

**Key words:** 5-azidomethyl-1-aryl-4-chloro-1H-imidazoles, 1-(imidazole-5-ilmethyl)-1,2,3-triazoles, phenylacetylene, methyl propionate, copper catalyzed cycloaddition.