

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

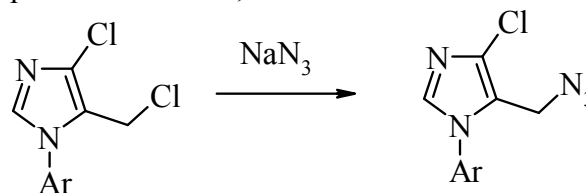
5-Азидометилімідазоли в умовах купрокаталізу реагують із термінальними алкінами за схемою [3+2]-циклоприєднання із утворенням 4-заміщених 1-(імідазол-5-ілметил)-1,2,3-триазолів.

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

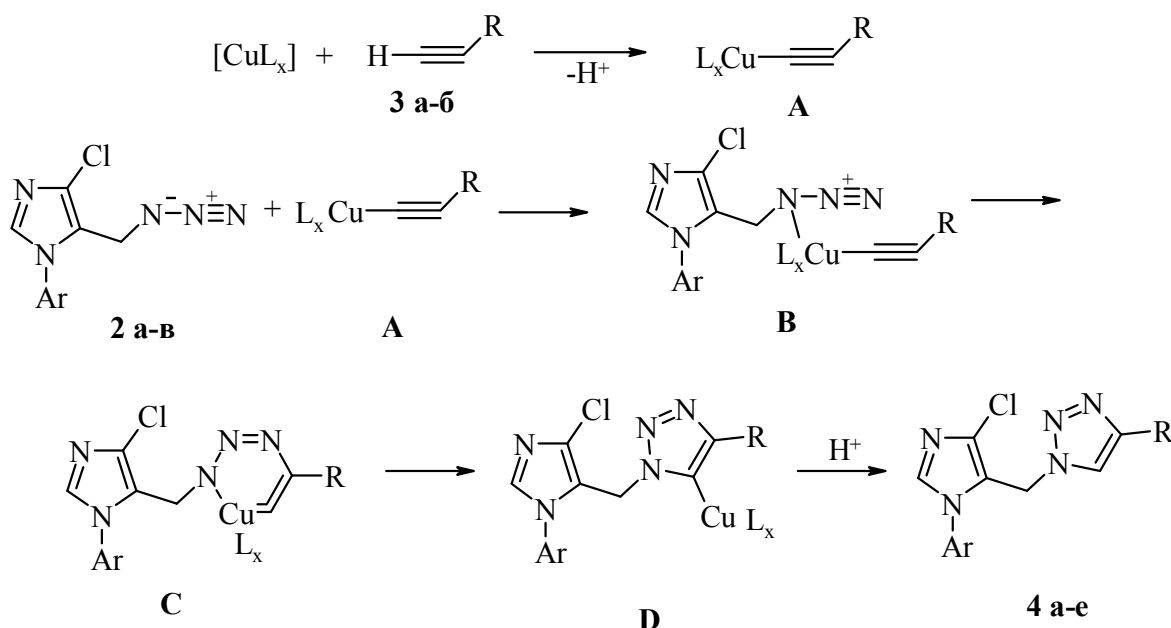
1-2, Ar = 4-FC₆H₄ (а), 4-ClC₆H₄ (б), 4-MeC₆H₄ (в)

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 CuSO₄-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 **A**, 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-FC₆H₄, (а), 4-ClC₆H₄ (б), 4-MeC₆H₄ (в); R=Ph, Ar = 4-FC₆H₄, (г), 4-ClC₆H₄ (д), 4-MeC₆H₄ (е)

Синтезовані 1-імідазоліл-1,2,3-триазили **4 а-е** – безбарвні кристалічні речовини, добре розчинні в полярних органічних розчинниках. Їх структура узгоджується із результатами вимірів хроматомас-, ЯМР ¹H та ¹³C спектрів. Зокрема, спектри ЯМР ¹H відзначаються синглетами мостикових метиленових груп при 5.58-5.64 м.ч. та протонів Н⁵ триазольного циклу в інтервалі 8.21-8.47. Окрім цього, утворення 1,2,3-триазольного циклу надійно підтверджується наявністю у спектрах ЯМР ¹³C сигналів атомів С⁴ (138-146 м.ч.) та С⁵ (127-128 м.ч.).

Експериментальна частина

ІЧ спектри сполук у таблетках КВг записані на приладі UR-20. Спектри ЯМР ¹H і ¹³C виміряні на спектрометрі Bruker Avance DRX-500 (500.13, 127.75 МГц відповідно) в ДМСО-d₆, 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].

5-Азидометил-1-(4-фторофеніл)-4-хлоро-1H-імідазол (2 а). Вихід 87%, т.пл. 100-102°C. ІЧ спектр, ν, см⁻¹: 2140 (N₃). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 4.43 с (2H, CH₂), 7.42-7.61 м (4H_{аром.}), 7.99 с (1H, H²_{імідазол}). Знайдено, %: С 47.99; Н 2.70; N 27.74. [M+1]⁺ 252. C₁₀H₇ClFN₅. 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, ν, см⁻¹: 2140 (N₃). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 2.38 с (3H, CH₃), 4.41 с (2H, CH₂), 7.39с (4H_{аром.}), 7.99 с (1H, H²_{імідазол}). Знайдено, %: С 53.59; Н 4.15; N 28.40. [M+1]⁺ 248. C₁₁H₁₀ClN₅. 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, ν , см^{-1} : 1725 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 3.79 с (3H, CH_3O), 5.62 с (2H, CH_2), 7.32-7.49 м (4H_{аром.}), 8.03 с (1H, $\text{H}^2_{\text{імідазол}}$), 8.44 с (1H, $\text{H}^5_{\text{триазол}}$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.ч.: 41.94 (CH_2), 51.52 (CH_3O), 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 (C_{Ar} , $^2J_{\text{C-F}}$ 8.8 Гц), 129.77.131.10 (C_{Ar}), 161.90 д (C_{Ar} , $^1J_{\text{C-F}}$ 246.8 Гц). Знайдено, %: C 49.84; H 3.19; N 20.75. $[\text{M}+1]^+$ 336. $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{ClFN}_5\text{O}_2$. Вирахувано, %: 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, ν , см^{-1} : 1730 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 3.79 с (3H, CH_3O), 5.64 с (2H, CH_2), 7.44 д (2H_{аром.} J 8.4 Гц), 7.59 д (2H_{аром.} 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}C , δ , м.ч.: 41.92 (CH_2), 51.39 (CH_3O), 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 (C_{Ar}), 160.25 (C=O). Знайдено, %: C 47.92; H 3.20; N 19.78. $[\text{M}+1]^+$ 353. $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_2$. Вирахувано, %: 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, ν , см^{-1} : 1725 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 2.36 с (3H, CH_3), 3.79 с (3H, CH_3O), 5.61 с (2H, CH_2), 7.26 д (2H_{аром.} J 7.6 Гц), 7.31 д (2H_{аром.} 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}C , δ , м.ч.: 20.72 (CH_3), 42.03 (CH_2), 51.67 (CH_3O), 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 (C_{Ar}), 160.40 (C=O). Знайдено, %: C 54.52; H 4.14; N 20.98. $[\text{M}+1]^+$ 332. $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{ClN}_5\text{O}_2$. Вирахувано, %: 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 ^1H , δ , м.ч.: 5.63 с (2H, CH_2), 7.31-7.55 м (8H_{аром.}), 7.76 д (2H_{аром.} 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}C , δ , м.ч.: 41.75 (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 (C_{Ar} , $^2J_{\text{C-F}}$ 8.5 Гц), 129.84, 130.38, 131.28, 137.64 (C_{Ar}), 162.01 д (C_{Ar} , $^1J_{\text{C-F}}$ 248.5 Гц). Знайдено, %: C 61.36; H 3.62; N 19.69. $[\text{M}+1]^+$ 354. $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{ClFN}_5$. Вирахувано, %: 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 ^1H , δ , м.ч.: 5.61 с (2H, CH_2), 7.31-7.62 м (7H_{аром.}), 7.76 д (2H_{аром.} 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}C , δ , м.ч.: 41.72 (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 (C_{Ar}). Знайдено, %: C 58.51; H 3.50; N 19.03. $[\text{M}+1]^+$ 371. $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{N}_5$. Вирахувано, %: 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 ^1H , δ , м.ч.: 2.34 с (3H, CH_3), 5.58 с (2H, CH_2), 7.30-7.44 м (7H_{аром.}), 7.76 д (2H_{аром.} 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}C , δ , м.ч.: 20.36 (CH_3), 42.79 (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 (C_{Ar}). Знайдено, %: C 65.40; H 4.50; N 19.85. $[\text{M}+1]^+$ 350.

C₁₉H₁₆ClN₅. 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.