

## ДВУХСТУПЕНЧАТЫЙ СИНТЕЗ НОВОЙ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ – 7-АМИНО-4-АРИЛ-5- ФЕНИЛИМИДАЗО[5,1-*f*][1,2,4]ТРИАЗИН-2-ТИОНА

Д. Ю. Вандышев, А. Ю. Потапов, Х. С. Шихалиев, В. Н. Вережников

Воронежский государственный университет

Поступила в редакцию 26.03.2015 г.

**Аннотация.** Региоселективное взаимодействие 1,2-диаминоимидазолов с ароилизотиоцианатами приводит к образованию новых 7-амино-4-арил-5-фенилимидазо[5,1-*f*][1,2,4]триазин-2-тионов.

**Ключевые слова.** 1,2-диамино-4-фенилимидазол, ароилизотиомочевина, триэтиламин, диметилформамид, триазиновый цикл, триазепины.

**Abstract.** Regioselective reacting with 1,2-diaminoimidazoles and aroilisothiocyanates at lead to the formation of new 7-amino-4-aryl-5-phenylimidazo[5,1-*f*][1,2,4] triazin-2-thiones.

**Keywords.** 1,2-diamino-4-phenylimidazole, aroylisothiourea, triethylamine, dimethylformamide, triazine ring, triazepines.

Азолтриазиновые системы являются фрагментом биологически активных веществ, проявляющих противоопухолевые, антидепрессивные, противовоспалительные, противовирусные и противобактериальные свойства [1]. Большое количество работ посвящено изучению способов получения и превращению этих систем на основе пиразолов и триазолов [2].

Наиболее перспективными, для построения азолтриазинов, являются синтезы с использованием ароилизотиоцианатов, которые обладают высокой реакционной способностью по отношению к бинуклеофилам [2,3].

### МЕТОДИКА ЭКСПЕРИМЕНТА

Спектры ЯМР <sup>1</sup>H зарегистрированы на спектрометре Bruker DRX-500 (500 МГц) в ДМСО-*d*<sub>6</sub>, внутренний стандарт ТМС. Масс-спектры записаны на спектрометре FINNIGAN MAT.INCOS 50 (ионизация ЭУ, 70 эВ) [4,5]. Элементный анализ проведён на приборе Carlo Erba NA 1500.

Температуры плавления определены на приборе Stuart SMP30. Контроль за ходом реакций, индивидуальности реагентов и полученных со-

единений осуществлялся методом ТСХ на пластинках Merck TLC Silica gel 60 F<sub>254</sub>; элюенты: метанол, хлороформ и их смеси в различных соотношениях (10:1, 20:1). Проявление хроматограмм – в УФ свете и в парах иода.

*Методика синтеза N-(2-амино-4-фенилимидазоил)-N'-ароилтиомочевин 3a-e.*

К смеси 5 ммоль диаминоимидазола в 5 мл ТГФ при постоянном перемешивании и нагревании прикапывали раствор 5 ммоль ароилизотиоцианата в 5 мл ТГФ в течение 1-2 часов. Образующийся желтый осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из смеси 2-*i*PrOH - ДМФА.

N-(2-амино-4-фенилимидазоил)-N'-(3-хлорбензоил)тиомочевина **3a**. Выход 80%, т.пл. 238°C. Найдено, %: С 54.52; Н 3.77; N 18.81. C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>ClN<sub>5</sub>OS. Вычислено, %: С 54.85; Н 3.79; N 18.83.

N-(2-амино-4-фенилимидазоил)-N'-(4-хлорбензоил)тиомочевина **3b**. Выход 85%, т.пл. 270°C. Найдено, %: С 54.52; Н 3.77; N 18.81. C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>ClN<sub>5</sub>OS. Вычислено, %: С 54.85; Н 3.79; N 18.83.

N-(2-амино-4-фенилимидазоил)-N'-(4-фторбензоил)тиомочевина **3c**. Выход 78%, т.пл. 180°C. Найдено, %: С 57.11; Н 3.95; N 19.67.

$C_{17}H_{14}FN_5OS$ . Вычислено, %: С 57.45; Н 3.97; N 19.71.

N-(2-амино-4-фенилимидазоил)-N'-(2-метоксибензоил)тиомочевина **3d**. Выход 83%, т.пл. 247°C. Найдено, %: С 58.49; Н 4.64; N 19.03.  $C_{18}H_{17}N_5O_2S$ . Вычислено, %: С 58.84; Н 4.66; N 19.06.

N-(2-амино-4-фенилимидазоил)-N'-(4-метоксибензоил)тиомочевина **3e**. Выход 75%, т.пл. 240°C. Найдено, %: С 58.49; Н 4.64; N 19.03.  $C_{18}H_{17}N_5O_2S$ . Вычислено, %: С 58.84; Н 4.66; N 19.06.

*Методика синтеза 7-амино-4-арил-5-фенилимидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-2-тионов 5a-e.*

Смесь 5 ммоль тиомочевин **3** и 15 ммоль триэтиламина в 5 мл ДМФА нагревали в течение 24 ч с обратным холодильником. После охлаждения, реакционную массу выливали в стакан с водой и подкисляли уксусной кислотой до нейтральной среды. Выпавший осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из смеси 2-иPrOH - ДМФА.

7-амино-4-(3-хлорфенил)-5-фенилимидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-2-тион **5a**. Выход 90%, т.пл. 250°C. Найдено, %: С 57.36; Н 3.41; N 19.75.  $C_{17}H_{12}ClN_5S$ . Вычислено, %: С 57.71; Н 3.42; N 19.79.

7-амино-4-(4-хлорфенил)-5-фенилимидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-2-тион **5b**. Выход 95%, т.пл. 280°C. Найдено, %: С 57.36; Н 3.41; N 19.75.  $C_{17}H_{12}ClN_5S$ . Вычислено, %: С 57.71; Н 3.42; N 19.79.

7-амино-4-(4-фторфенил)-5-фенилимидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-2-тион **5c**. Выход 85%, т.пл. 200°C. Найдено, %: С 60.16; Н 3.57; N 20.72.  $C_{17}H_{12}FN_5S$ . Вычислено, %: С 60.52; Н 3.59; N 20.76.

7-амино-4-(2-метоксифенил)-5-фенилимидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-2-тион **5d**. Выход 90%, т.пл. 255°C. Найдено, %: С 61.50; Н 4.31; N 19.99.  $C_{18}H_{15}N_5OS$ . Вычислено, %: С 61.87; Н 4.33; N 20.04.

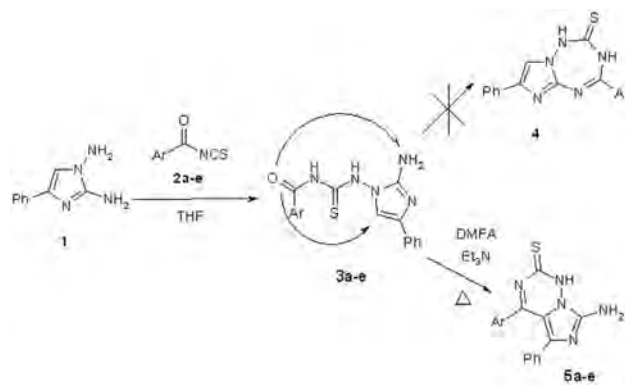
7-амино-4-(4-метоксифенил)-5-фенилимидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-2-тион **5e**. Выход 92%, т.пл. 258°C. Найдено, %: С 61.50; Н 4.31; N 19.99.  $C_{18}H_{15}N_5OS$ . Вычислено, %: С 61.87; Н 4.33; N 20.04.

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Полинуклеофильный характер диаминоимидазолов обуславливает различные варианты взаимодействия с диэлектрофильными реагентами. В зависимости от условий реакции могут прохо-

дить, либо за счет фрагмента C-N-N, приводя к образованию шестичленного цикла [6], либо за счет части N-N-C-N, формируя при этом семичленное кольцо [7]. Целью данной работы стало изучение взаимодействия 4-фенил-1,2-диаминоимидазола с ароилизотиоцианатами.

Взаимодействие диаминоимидазола **1** с ароилизотиоцианатами **2a-e** проводили в ТГФ в течение 1 – 2 ч. Реакция приводила к образованию продуктов ярко-желтого цвета, которым на основании данных ЯМР  $^1H$  спектров была приписана структура N-(2-амино-4-фенилимидазоил)-N'-тиомочевин **3a-e**. Дальнейшая внутримолекулярная циклизация **3a-e** проводилась в ДМФА в присутствии трехкратного избытка триэтиламина. Анализ спектров полученных белых порошкообразных соединений позволил утверждать, что им соответствует структура 7-амино-4-арил-5-фенилимидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-2-тионов **5a-e**.



*Схема 1. Взаимодействие 4-фенил-1,2-диаминоимидазола с ароилизотиоцианатами.*

Из литературных данных известно, что амино-группа у атома N-1 по сравнению с C(2)-NH<sub>2</sub> – группой 1,2-диаминоимидазола обладает гораздо более высокой нуклеофильностью. Это позволяет предположить исключительное образование тиомочевин **3**. Внутримолекулярная циклизация **3** может протекать по двум маршрутам: первый приводит к образованию имидазотриазепина **4**, в то время как второй к имидазо[5,1-f][1,2,4]триазину **5**. Образование соединений **5a-e**, вероятно, связано с большей нуклеофильностью атома углерода C-5 имидазола и полностью ароматическим характером получающейся гетероциклической системы.

В спектрах ЯМР  $^1H$  соединений **3a-e** наряду с сигналами протонов арильных заместителей присутствуют синглеты протонов NH – групп тиомочевинного фрагмента при 8.15 м.д. В спектрах

ЯМР  $^1\text{H}$  соединений **5a-e** отсутствуют сигналы протонов углеродного атома С-5 имидазольного цикла и одного из протонов аминогруппы тиомочевины, при этом сохраняется сигнал аминогруппы при 5.95 м.д. Данные спектров позволяют исключить возможность образования имидазотриазепина **4**.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Установлено, что взаимодействие 1,2-диамино-4-фенилимидазола с ароилизотиоцианатами протекает в две стадии. На первом этапе образуются N-(2-амино-4-фенилимидазоил)-N'-ароилтиомочевины, которые, далее циклизируются в 7-амино-4-арил-5-фенилимидазо[5,1-f][1,2,4] триазин-2-тионы с отщеплением молекулы воды.

*Работа выполнена при поддержке Минобрнауки России в рамках государственного задания ВУЗам в сфере научной деятельности на 2014-2016 годы, проект № 1546.*

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Comprehensive Review in Current Developments of Imidazole-Based Medicinal Chemistry / Ling Zhang [et al.] // Medicinal Research Reviews. — 2014. — V.34(2) — P. 340-437.
2. An efficient two-step synthesis of novel 2-amino-substituted pyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazines / H. Insuasty [et al.] // Tetrahedron Letters. — 2013. — V.54 — P. 1722-1725.
3. Cyclic Meso-ionic Compounds. Part 15.<sup>1a</sup> Synthesis, Spectroscopic Properties, and Chemistry of 1,3,4-Thiadiazolium-2-benzylidenehydrazinides and 1,2,4-Triazolium-3-benzylidenehydrazinides.<sup>1b</sup> / E. Cawkill [et al.] // Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1. — 1979. — P. 724-731.
4. Масс-спектрометрический анализ 1-ацил-2,2,5-триметил-4,4-дихлорциклопропан[с]хинолинов / Х.С. Шихалиев [и др.] // Сорбционные и

Таблица 1

Данные спектров ЯМР $^1\text{H}$  соединений **3a-e** и **5a-e**.

Соединение	Химический сдвиг, $\delta$ , м.д; J/Гц
3a	5.95 (2H, уш.с., NH <sub>2</sub> ); 7.20-7.24 (2H, м, аром.); 7.32 (2H, т, J=5.8, J=7.5, аром.); 7.41-7.46 (1H, м, аром.); 7.54-7.58 (1H, д, J=8.5, аром.); 7.60-7.63 (1H, м, аром.); 7.84-7.87 (1H, м, аром.); 7.91-8.01 (2H, м, СН имидаз. + аром.); 8.15 (2H, с, NH+NH).
3b	5.93 (2H, уш.с., NH <sub>2</sub> ); 7.22-7.26 (2H, м, аром.); 7.34 (2H, т, J=5.7, J=7.6, аром.); 7.40-7.44 (1H, м, аром.); 7.52-7.55 (1H, д, J=8.1, аром.); 7.60-7.63 (1H, м, аром.); 7.85-7.87 (1H, м, аром.); 7.91-8.01 (2H, м, СН имидаз. + аром.); 8.15 (2H, с, NH+NH).
3c	6.00 (2H, уш.с., NH <sub>2</sub> ); 7.20-7.24 (2H, м, аром.); 7.36 (2H, т, J=5.7, J=7.6, аром.); 7.43-7.47 (1H, м, аром.); 7.50-7.54 (1H, д, J=8.1, аром.); 7.60-7.63 (1H, м, аром.); 7.83-7.86 (1H, м, аром.); 7.91-8.01 (2H, м, СН имидаз. + аром.); 8.15 (2H, с, NH+NH).
3d	3.19 (3H, с, OCH <sub>3</sub> ); 5.93 (2H, уш.с., NH <sub>2</sub> ); 7.22-7.26 (2H, м, аром.); 7.34 (2H, т, J=5.7, J=7.6, аром.); 7.40-7.44 (1H, м, аром.); 7.52-7.55 (1H, д, J=8.1, аром.); 7.60-7.63 (1H, м, аром.); 7.85-7.87 (1H, м, аром.); 7.91-8.01 (2H, м, СН имидаз. + аром.); 8.15 (2H, с, NH+NH).
3e	3.20 (3H, с, OCH <sub>3</sub> ); 5.93 (2H, уш.с., NH <sub>2</sub> ); 7.22-7.26 (2H, м, аром.); 7.34 (2H, т, J=5.7, J=7.6, аром.); 7.40-7.44 (1H, м, аром.); 7.52-7.55 (1H, д, J=8.1, аром.); 7.60-7.63 (1H, м, аром.); 7.85-7.87 (1H, м, аром.); 7.91-8.01 (2H, м, СН имидаз. + аром.); 8.15 (2H, с, NH+NH).
5a	7.00 (2H, с, NH <sub>2</sub> ); 7.41 (1H, тт, J=1.9, J=5.4, аром.); 7.49 (2H, т, J=7.9, J=7.4, аром.); 7.69 (2H, дт, J=1.9, J=8.6, аром.); 7.87 (2H, дт, J=1.9, J=7.2, аром.); 8.01 (2H, дт, J=2.5, J=8.6, аром.); 11.80 (1H, с, NH).
5b	6.95 (2H, с, NH <sub>2</sub> ); 7.41 (1H, тт, J=1.9, J=5.7, аром.); 7.49 (2H, т, J=7.6, J=7.8, аром.); 7.69 (2H, м, аром.); 7.87 (2H, дт, J=1.9, J=7.5, аром.); 8.01 (2H, м, аром.); 11.80 (1H, с, NH).
5c	6.99 (2H, с, NH <sub>2</sub> ); 7.41 (1H, тт, J=1.9, J=5.2, аром.); 7.49 (2H, м, аром.); 7.69 (2H, м, аром.); 7.87 (2H, дт, J=1.9, J=7.4, аром.); 8.01 (2H, дт, J=2.5, J=8.0, аром.); 12.00 (1H, с, NH).
5d	3.20 (3H, с, OCH <sub>3</sub> ); 7.01 (2H, с, NH <sub>2</sub> ); 7.41 (1H, тт, J=1.9, J=5.4, аром.); 7.49 (2H, м, аром.); 7.69 (2H, м, аром.); 7.87 (2H, м, аром.); 8.01 (2H, дт, J=2.5, J=8.3, аром.); 11.90 (1H, с, NH).
5e	3.22 (3H, с, OCH <sub>3</sub> ); 6.92 (2H, с, NH <sub>2</sub> ); 7.41 (1H, тт, J=1.9, J=5.6, аром.); 7.49 (2H, м, аром.); 7.69 (2H, дт, J=1.9, J=8.3, аром.); 7.87 (2H, дт, J=1.8, J=7.4, аром.); 8.01 (2H, дт, J=2.6, J=8.3, аром.); 11.70 (1H, с, NH).

хроматографические процессы. — 2014. — Т. 14. — Вып. 2. — С. 332-337.

5. Медведева С.М. Эффективный способ получения и хромато-масс-спектрометрическое исследование 4(1',3'-дителиол-2'-илиден)гидрохинолин-3-тиона, гидрохино[3,4-b]-1,6,6a(λ<sup>4</sup>)-тритапенталена и 1',3'-дителиоло-2'-спиро-8-[тиино[2,3-с]гидрохинолина] / С.М. Медведева, Х.С. Шихалиев // Сорбционные и хроматографические процессы. — 2014. — Т. 14. — Вып. 4. —

С. 696-702.

6. Condensed imidazo-1,2,4-azines. Synthesis of 5H-3,4-dihydroimidazo[1,2-b]-1,2,4-triazepine derivatives / V.D. Orlov [et al.] // Chem. Heterocycl. Compd. — 1983. — V.19 — P. 83-87.

7. Synthesis of Dihydro Derivatives of 2-Amino-4,5,7-triarylimidazo[1,5-b]pyridazine / N.N. Koles [et al.] // Chem. Heterocycl. Compd. — 1999. — V.35. — P. 1207-1213.

*Воронежский Государственный Университет  
Вандышев Д. Ю., аспирант кафедры органической химии*

*E-mail: francy\_2007@mail.ru*

*Тел.: +7(473)2208433;*

*Voronezh State University*

*Vandyshv D. Yu., PhD student of the organic chemistry department*

*E-mail: francy\_2007@mail.ru*

*Ph.: +7(473)2208433*

*Потапов А. Ю., старший научный сотрудник кафедры органической химии*

*E-mail: pistonos@mail.ru*

*Тел.: +7(473)2208433;*

*Potapov A. Yu., senior researcher of the organic chemistry department*

*E-mail: pistonos@mail.ru*

*Ph.: +7(473)2208433*

*Шихалиев Х. С., д.х.н., профессор, заведующий кафедрой органической химии*

*E-mail: chocd261@chem.vsu.ru*

*Тел.: +7(473)2208433;*

*Shikhaliev Kh. S., Dr. Sci., professor, Head of the organic chemistry department*

*E-mail: chocd261@chem.vsu.ru*

*Ph.: +7(473)2208433*

*Вережников В. Н., д.х.н., профессор кафедры высокомолекулярных соединений и коллоидов*

*E-mail: shhml158@chem.vsu.ru*

*Тел.: +7(473)2208433;*

*Verezhnikov V. N., Dr. Sci., professor of the polymers and colloids department*

*E-mail: shhml158@chem.vsu.ru*

*Ph.: +7(473)2208433*