УДК 547.78+547.89

# 1,4-ДИФЕНИЛ-5*H*-[1,2,5]ТРИАЗЕПИНО-[5,4-*a*]БЕНЗИМИДАЗОЛ – НОВАЯ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКАЯ СИСТЕМА. СИНТЕЗ И СВОЙСТВА

© 2019 г. А. О. Харанеко\*

Государственное учреждение "Институт физико-органической химии и углехимии им. Л.М. Литвиненко" 83114, Украина, г. Донецк, ул. Р. Люксембург 70
\*e-mail: antonhar08@rambler.ru

Поступила в редакцию 26 июня 2018 г. После доработки 2 июля 2018 г. Принята к публикации 6 июля 2018 г.

Предложен метод синтеза новой гетероциклической системы 1,4-дифенил-5H-[1,2,5]триазепино-[5,4-a]бензимидазола, основанный на реакции этил(2-бензоил-1H-бензимидазол-1-ил)ацетата с гидразингидратом и последующей термической гетероциклизации образовавшегося продукта.

**Ключевые слова:** 5H-[1,2,5]триазепино-[5,4-a]бензимидазол, синтез, термическая гетероциклизация, гидразин гидрат, этил(2-бензоил-1H-бензимидазол-1-ил)ацетат.

**DOI:** 10.1134/S0514749219010117

Семичленные азациклы, бензимидазол обладают широким спектром фармакологической активности [1–4]. Эти фрагменты входят в структуру ряда коммерческих препаратов, средикоторых феназепам, грандаксин, омепразол, эзомепразол, мебендазол и др. Концепция объединения фармакофорных групп в рамках одной молекулы является важным направлением в создании новых лекарственных препаратов. Например, гетероконденсированные бензимидазо-1,4-диазепин-2-оны [5] рассматривают как потенциальные противоопухолевые средства, производные 4,5-дигидро-1,2,4-триазепино [3,5-а]-бензимидазола обладают бактериостатическим и фунгицидным действием [6].

Вместе с тем триазепинобензимидазолы относятся к числу мало изученных систем. В литературе есть несколько примеров синтеза 1,2,4- [6–8] и 1,3,5- триазепинобензимидазолов [9]. Данные об 1,2,5-триазепинобензимидазолах нам не известны.

В настоящей работе представлена стратегия синтеза первого представителя новой гетероциклической системы 1,4-дифенил-5H-[1,2,5]-триазепино[5,4-а]бензимидазола (см. схему). В качестве исходного соединения использовали 1Н-бензимидазол-2-ил(фенил)метанон 1. При алкилировании бензимидазола 1 этилиодацетатом в ДМФА в присутствии К<sub>2</sub>СО<sub>3</sub> с хорошим выходом образуется этил(2-бензоил-1*H*-бензимидазол-1-ил)ацетат **2** $\mathbf{a}$ . Проалкилировать бензимидазол 1 этилхлорацетатом не удалось. По аналогии с данными [10, 11] можно было ожидать, что при обработке бензимидазола 2а гидразингидратом образуется соответствующий гидразингидразон, однако при кипячении соединения 2а в метаноле с гидразингидратом происходит деструкция молекулы 2а с образованием 2-(1*H*-бензимидазол-1-ил)ацетогидразида и бензогидразида.

Алкилирование бензимидазола 1 α-бромацетофеноном в тех же условиях даёт 2-(2-бензо124 XAPAHEKO

#### Схема.

**a:** X = I, R = OEt; **b:** X = Br, R = Ph

ил-1*H*-бензимидазол-1-ил)-1-фенилэтанон **2b**. Реакция бензимидазола **2b** с гидразингидратом в метаноле приводит по данным ЯМР <sup>1</sup>Н к нескольким продуктам, один из которых 1,4-дифенил-5*H*-[1,2,5]триазепино[5,4-*a*]бензимидазол **3b**. Содержание триазепина **3b** в смеси не превышает 5–7%. После выдерживания полученной смеси при 150°С в течение 2 ч триазепин **3b** был выделен с выходом 50%.

При кипячении триазепина **3b** в уксусной кислоте он изомеризуется в 1,4-дифенил-3H-[1,2,5]-триазепино[5,4-a]бензимидазол **4b**.

Восстановление триазепина **3b** NaBH<sub>4</sub> приводит к (4R,S)-1,4-дифенил-4,5-дигидро-3*H*-[1,2,5]-триазепино[5,4-*a*]бензимидазолу **5b**.

При попытке окислить триазепин **3b** SeO<sub>2</sub> в уксусной кислоте был выделен только исходный **2b**. Ранее аналогичный эффект наблюдали [12] при попытке окислить 4-метил-5H-пирроло[2,1-d] [1,2,5]триазепин SeO<sub>2</sub> в диоксане.

Этил(2-бензоил-1*H*-бензимидазол-1-ил)ацетат (2а) и 2-(2-бензоил-1*H*-бензимидазол-1-ил)-1-фенилэтанон (2b). 15.95 г (71.85 ммоль) 1 растворили в 160 мл ДМФА, к раствору добавили 107.8 ммоль (для 2а этилиодацетат, для 26  $\alpha$ -бромацетофенон) и 39.66 г (278.4 ммоль) мелко измельчённого  $K_2CO_3$ . Суспензию перемешивали 4 ч при нагревании на кипящей водяной бане. Смесь вылили в 600 мл воды, осадок отфильтровали, высушили и прекристаллизовали из метанола.

Выход  $2\mathbf{a}-75\%$ , белые кристаллы, т.пл.  $68-69^{\circ}\mathrm{C}$ . Спектр ЯМР  $^{1}\mathrm{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 1.29 т (3H, CH<sub>3</sub>, J7.2 Гц), 4.21 к (2H, CH<sub>2</sub>, J7.2 Гц), 5.44 с (2H, CH<sub>2</sub>), 7.38 т ( $1\mathrm{H}_{\mathrm{аром}}$ , J7.6 Гц), 7.46 т ( $1\mathrm{H}_{\mathrm{аром}}$ , J7.6 Гц), 7.57 т ( $2\mathrm{H}_{\mathrm{аром}}$ , J7.2 Гц), 7.66-7.74 м ( $2\mathrm{H}_{\mathrm{аром}}$ ), 7.86 д ( $1\mathrm{H}_{\mathrm{аром}}$ , J8.0 Гц), 8.40 д ( $2\mathrm{H}_{\mathrm{аром}}$ , J8.0 Гц). Спектр ЯМР  $^{13}\mathrm{C}$ ,  $\delta$ , м.д.: 16.0 ( $C\mathrm{H}_{3}$ ), 48.5 ( $C\mathrm{H}_{2}$ ), 63.0 ( $C\mathrm{H}_{2}$ ), 113.0, 123.4, 125.4, 127.6, 129.9, 133.0, 135.1, 138.0, 138.1, 143.2, 147.8, 169.7 ( $C\mathrm{H}_{2}$ ), 187.1 ( $C\mathrm{H}_{2}$ ). Найдено, %: C 70.11; H 5.25; N 9.08; C  $18\mathrm{H}_{16}\mathrm{N}_{2}\mathrm{O}_{3}$ . Вычислено, %: C 70.12; H 5.23; N 9.09.

Выход  $2\mathbf{b}-83\%$ , белые кристаллы, т.пл.  $186-187^{\circ}$ С. Спектр ЯМР  $^{1}$ Н,  $\delta$ , м.д.: 6.27 с  $(2\mathrm{H, CH_2})$ , 7.35-7.47 м  $(2\mathrm{H_{apom}})$ , 7.53-7.63 м  $(4\mathrm{H_{apom}})$ , 7.65-7.77 м  $(3\mathrm{H_{apom}})$ , 7.88 д  $(1\mathrm{H_{apom}}, J\,8.0\,\Gamma\mathrm{u})$ , 8.14 д  $(2\mathrm{H_{apom}}, J\,7.6\,\Gamma\mathrm{u})$ , 8.37 д  $(2\mathrm{H_{apom}}, J\,7.6\,\Gamma\mathrm{u})$ . Спектр ЯМР  $^{13}$ С,  $\delta$ , м.д.: 53.6 ( $\mathrm{CH_2}$ ), 113.2, 123.3, 125.2, 127.4, 129.8, 130.2, 130.6, 133.0, 135.1, 135.6, 136.5, 138.2, 138.4, 143.4, 148.2, 187.2 ( $\mathrm{C}=\mathrm{O}$ ), 194.3 ( $\mathrm{C}=\mathrm{O}$ ). ИК спектр,  $\mathrm{v}$ , см $^{-1}$ : 1680 с (CO), 1640 с (CO), 1600 с (Ar). Найдено, %: C 77.62; H 4.76; N 8.21;  $\mathrm{C_{22}H_{16}N_2O_2}$ . Вычислено, %: C 77.63; H 4.74; N 8.23.

1,4-Дифенил-5*H*-[1,2,5]триазепино[5,4-*a*]**бензимидазол (3b)**. К 5.8 г (17.06 ммоль) **2а** добавили 70 мл метанола и 1.11 мл (22.18 ммоль) гидраь зингидрата. Кипятили 7 ч, затем раствор охладили до комнатной температуры и вылили в 500 мл раствора NaCl в воде. Выпавшие кристаллы отфильтровали, высушили и нагревали при 150°C 2 ч. После охлаждения плава до комнатной температуры добавили к нему 10 мл метанола и перемешивали при слабом кипении до полного растворения. После охлаждения раствора до комнатной температуры выпавшие кристаллы отфильтровали и промыли метанолом. Выход  $3b - 2.85 \, \Gamma \, (50\%)$  ярко-жёлтые кристаллы, т.пл. 221–222°С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д.: 4.74 д (1H, CH<sub>2</sub>, J 14.0 Гц), 6.22 д (1H, CH<sub>2</sub>, J14.0 Гц), 7.31 т (1<br/>Н $_{\rm apom},\,J$ 7.6 Гц), 7.42 т (1<br/>Н $_{\rm apom},\,$  $J 8.0 \Gamma$ ц), 7.46-7.54 м ( $6H_{apom}$ ), 7.77 д ( $1H_{apom}$ ) J 8.0 Гц), 8.09 д (2 $H_{apom}$ , J 6.8 Гц), 8.13 д (2 $H_{apom}$ ,  $J7.6 \Gamma$ ц). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С,  $\delta$ , м.д.: 42.5 (С $\dot{H}_2$ ), 112.4, 122.4, 124.9, 126.0, 129.3, 130.0, 130.7, 131.0, 132.5, 132.6, 134.5, 135.4, 137.2, 144.7, 145.5, 149.2, 154.3. ИК спектр, v, см<sup>-1</sup>: 1620 ср (Ar), 1450 с (-C=N-N=C-). Найдено, %: С 78.54; Н 4.81; N 16.64; С<sub>22</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>. Вычислено, %: С 78.55; Н 4.79; N 16.65.

**1,4-Дифенил-3***H*-[**1,2,5**]**триазепино**[**5,4-***a*]**-бензимидазол (4b)**. 0.4 г (1.19 ммоль) **3b** кипятили 10 ч в 5 мл ледяной уксусной кислоты. После охлаждения выпавшие кристаллы отфильтровали и промыли метанолом. Выход **4b** - 0.12 г (30%), тёмно-жёлтые игольчатые кристаллы, т.пл. 223–224°С. Спектр ЯМР  $^{1}$ Н,  $\delta$ , м.д.: 7.38 т (1 $^{H}$ <sub>аром</sub>,  $^{J}$  6.8 Гц), 7.45–7.66 м (8 $^{H}$ <sub>аром</sub>,), 7.98 д (1 $^{H}$ <sub>аром</sub>,  $^{J}$  8.0 Гц), 8.29 д (2 $^{H}$ <sub>аром</sub>,  $^{J}$  7.6 Гц), 8.52 д (1 $^{H}$ <sub>аром</sub>,  $^{J}$  7.6 Гц), 9.63 с (1 $^{H}$  NH). Спектр ЯМР  $^{13}$ С,  $\delta$ , м.д.: 115.7, 117.1, 121.3, 125.3, 127.9, 129.7, 130.2, 130.3, 130.5, 130.7, 131.4, 132.5, 137.4, 137.9, 138.7, 140.4, 143.4, 149.2. Найдено, %: С 78.54; H 4.81; N 16.64;  $C_{22}$   $H_{16}$   $N_4$ . Вычислено, %: С 78.55; H 4.79; N 16.65.

(4R,S)-1,4-дифенил-4,5-дигидро-3*H*-[1,2,5]**триазепино**[5,4-а]бензимидазол (5b). К 0.4 г (1.19 ммоль) **3b** добавили 7 мл безводного диоксана и 0.45 г (11.9 ммоль) NaBH<sub>4</sub>. Суспензию кипятили при перемешивании 1.5 ч, затем добавили 10 мл метанола и кипятили ещё 1 ч при перемешивании. Раствор охладили до комнатной температуры и отфильтровали осадок. Органическую фазу вылили в 100 мл воды. Собрали выпавший маслянистый продукт, к которому добавили 1 мл метанола и нагрели до полного растворения. К полученному раствору добавили 5мл диэтилового эфира, выпавшие кристаллы отфильтровали и промыли диэтиловым эфиром. Выход 5b - 0.1 г (25%), белые кристаллы, т.пл. 176-177°С. Спектр ЯМР  $^{1}$ H,  $\delta$ , м.д.: 4.52–4.78 м (3H, CH<sub>2</sub> + CH), 7.10–7.17 м  $(2H_{apom})$ , 7.23–7.31 M  $(5H_{apom})$ , 7.39 T  $(2H_{apom})$ J 7.6  $\Gamma$ ц), 7.49 д (1 $\mathrm{H}_{\mathrm{apom}}$ , J 7.2  $\Gamma$ ц), 7.62 д (2 $\mathrm{H}_{\mathrm{apom}}$ ,  $J7.2 \Gamma$ ц), 8.67 с (1H, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С,  $\delta$ , м.д.: 53.3 (СН<sub>2</sub>), 64.6 (СН), 111.7, 121.5, 124.0, 124.6, 128.6, 128.9, 129.1, 129.9, 130.5, 131.4, 134.0, 137.7, 139.7, 142.3, 144.2, 149.1. ИК спектр, v, см<sup>-1</sup>: 3360 ср (NH), 1600 с (Ar). Найдено, %: С 78.06; H 5.37; N 16.57.; С<sub>22</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>. Вычислено, %: С 78.08; H 5.36; N 16.56.

Спектры ЯМР  $^{1}$ Н и  $^{13}$ С записаны на приборе BRUKER AVANCE (400 и 100 МГц, соответственно) в ДМСО- $d_{6}$ , внутренний стандарт ТМС. ИК спектры записаны на приборе IR-75 в таблетке из КВг. Температуры плавления синтезированных соединений определены на нагревательном приборе типа Boetius и не подвергались коррекции.

126 XAPAHEKO

Элементный анализ проведен с использованием анализатора ELEMRNTAR Vario EL Cube.

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1. Horvath E., Horvath K., Hamori T., Fekete S., Solyom S., Palkovits M. *Progress in Neurobiology.* **2000**, *60*, 309.
- Elattar Kh.M., Abozeid M.A., Etman H.A. Synthetic Commun. 2016, 46, 93. Doi 10.1080/00397911.2015.1109126.
- Elattar Kh.M., Abozeid M.A., Ibrahim A., Mousa I.A., El-Mekabaty A. *RSC Advances*. 2015, ΦΦ, 106710. Doi 10.1039/C5RA21108E.
- 4. Брицун В.Н., Карпов П.А., Емец А.И., Лозинн ский М.О., Блюм Я.Б. *Журнал орг. та фарм. хім.*

**2011**, 9, 3.

- 5. Ghandi M., Zarezadeh N., Taheri A. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 1228.
- 6. Pryimenko B.A. Farm.Zh. 1982, 37, 68.
- 7. Hassan A. A. Phosphorus, Sulfur and Silicon. 1996, 113, 231.
- 8. Kruglenko V.P., Gnidets V. P., Klyuev N.A., Povstyanoi M.V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2002**, *38*, 598
- 9. Demydchuk B.A, Brovarets V.S., A.N. Chernega, Rusanov E.B., Drach B.S. *Synthesis*. **2006**, *14*, 2323.
- 10. Харанеко А.О., *ЖОрХ*. **2017**, *53*, 727. [Kharaneko A.O., *Russ. J. Org. Chem.* **2017**, *53*, 738.] Doi 10.1134/S1070428017050153.
- 11. Foldesi T., Dancso A., Simig G., Volk B., Milen M. *Tet-rahedron.* **2016**, *72*, 5427.
- 12. Menges N., Sari O., Abdullayev Yu, Sağ Erdem S.S., Metin Balci M. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 5184.

# 1,4-Diphenyl-5*H*-[1,2,5]triazepino[5,4-*a*]benzimidazol as a New Heterocyclic System. Synthesis and Properties

## A. O. Kharaneko\*

Litvinenko Institute of Physical Organic and Coal Chemistry, 83114, Ukraine, Donetsk, ul. R. Luxemburg 70 \*e-mail: chemist.518@mail.ru

Received June 7, 2018 Revised June 26, 2018 Accepted July 13, 2018

A method for the synthesis of a 1,4-diphenyl-5*H*-[1,2,5]triazepino[5,4-*a*]benzimidazole new heterocyclic system is proposed. This method is based on the reaction of ethyl (2-benzoyl-1*H*-benzimidazol-1-yl)acetate with hydrazine hydrate and subsequent thermal heterocyclization of the resulting product.

**Keywords:** 5*H*-[1,2,5]triazepino [5,4-*a*]benzimidazole, synthesis, thermal heterocyclization, hydrazine hydrate, ethyl-(2-benzoyl-1*H*-benzimidazol-1-yl)acetate