

Л. М. Потиха\*, А. Р. Турелик, В. А. Ковтуненко

СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ АЗЕПИНО[1,2-*a*]БЕНЗИМИДАЗОЛА  
И ИМИДАЗО[1,2-*a*]АЗЕПИНА

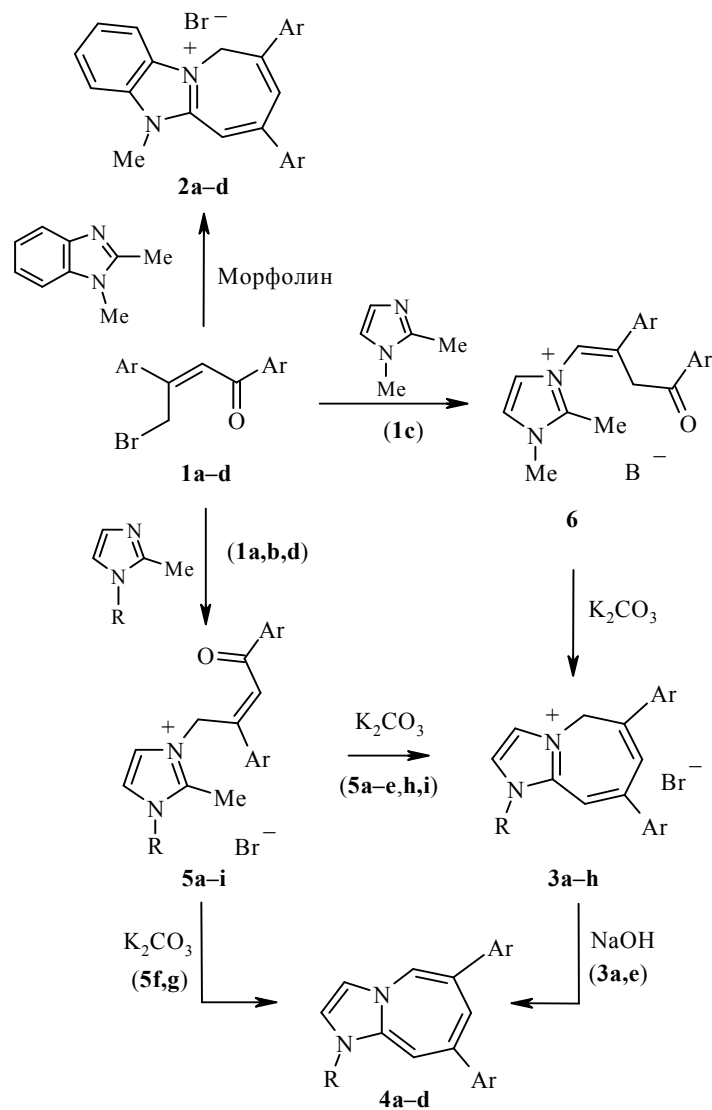
Сплавление производных 4-бром-1,3-дифенил-2-бутен-1-она ( $\gamma$ -бромдипнона) с 1,2-диметил-1Н-бензимидазолом и дальнейшая обработка продукта реакции основанием (морфолин) приводят к бромидам 7,9-диарил-5-метил-5,10-дигидроазепино[1,2-*a*]бензимидазол-11-ия. В случае реакции  $\gamma$ -бромдипнонов с 1-алкил-2-метил-1Н-имидазолами в бензоле при 25 °С образуются четвертичные соли азолья, которые при нагревании их растворов в спиртах в присутствии  $K_2CO_3$  циклизуются в бромиды 1-*R*-6,8-диарил-1,5-дигидроимидазо[1,2-*a*]азепин-4-ия или 1-*R*-6,8-диарил-1Н-имидазо[1,2-*a*]азепины в зависимости от природы заместителей в бензольных циклах и заместителя при N(1) в имидазоле.

**Ключевые слова:** азеино[1,2-*a*]бензимидазол,  $\gamma$ -бромдипнон, имидазо[1,2-*a*]азепин, циклизация.

Среди производных конденсированных систем азеино[1,2-*a*]бензимидазола и имидазо[1,2-*a*]азепина уже найдены высокоактивные соединения, которые предложены как антагонисты холиновых, гистаминных и дофаминовых рецепторов [1–4], для регуляции процессов транспорта ионов натрия и кальция через клеточную мембрану [3, 5], а также противораковые агенты [2]. Однако структура изученных соединений этого ряда варьировалась преимущественно в азольной части бицикла, а влияние заместителей и степени ненасыщенности азепиновой части на их свойства практически не изучалось.

Продолжая наши исследования в области гетероциклизаций на основе 4-бром-1,3-дифенил-2-бутен-1-она ( $\gamma$ -бромдипнона, **1a**, схема 1) [6, 7], мы предлагаем способ синтеза 7,9-диарилазеино[1,2-*a*]бензимидазолов (**2**) и 6,8-диарилимидазо[1,2-*a*]азепинов **3**, **4**. С целью оценки биологического потенциала соединений этого ряда был рассчитан спектр их биологической активности по программе PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances) [8–10]. Среди широкого спектра предсказанных свойств наиболее общими являются свойства лигандов (субстратов) энзима CYP2D16 (16 полипептида второй семьи семейства D цитохрома P450) и антагонистов подтипа А рецептора  $\gamma$ -аминомасляной кислоты.

Более высокая активность ( $Pa > 80\%$ ) прогнозируется для соединений с гидрированным азепиновым фрагментом. Для них следует отметить высокую вероятность проявления свойств агонистов допаминовых рецепторов и антидепрессантов.



**1,2 a** Ar = Ph, **b** Ar = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **c** Ar = 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **d** Ar = 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; **3 a-d** Ar = Ph, **a** R = Me, **b** R = Et<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, **c** R = Bn, **d** R = 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>2</sub>; **e-g** R = Me, **e** Ar = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **f** Ar = 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **g** Ar = 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; **h** Ar = 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R = Bn; **4 a-c** Ar = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **a** R = Bn, **b** R = 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>2</sub>, **c** R = Me; **d** Ar = Ph, R = Bn; **5 a-d** Ar = Ph, **a** R = Me, **b** R = Et<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, **c** R = Bn, **d** R = 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>2</sub>; **e-g** Ar = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **e** R = Me, **f** R = Bn, **g** R = 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>2</sub>, **h, i** Ar = 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **h** R = Me, **i** R = Bn; **6** Ar = 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

В основе предлагаемого способа синтеза арилпроизводных диазоло-[1,2-*a*]азепинов лежит достройка азепинового цикла к азольному. И, хотя, это наиболее интенсивно развиваемый в последние годы подход к построению этой системы [11–15], циклизации типа [4+3] применялись лишь

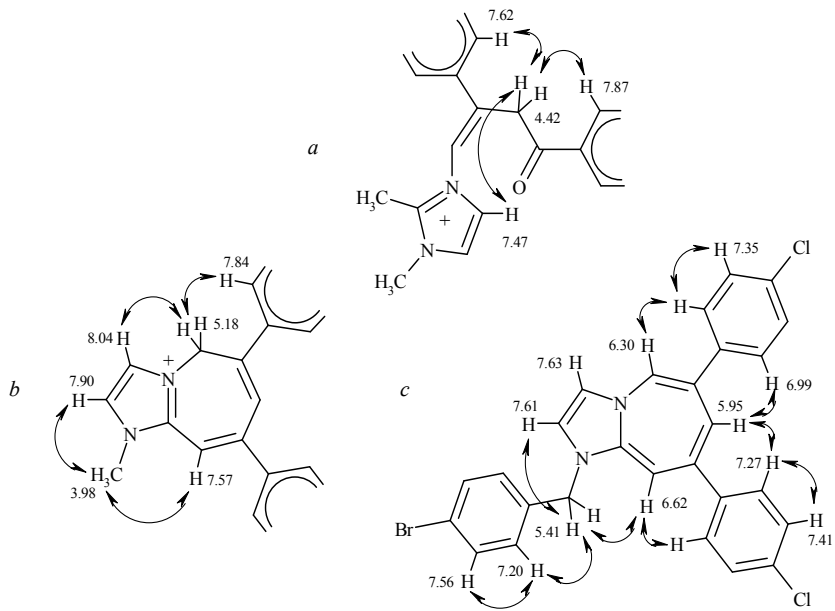
в нескольких случаях [15–17]. Ранее нами было найдено, что сплавление  $\gamma$ -бромдипнона **1a** с 1,2-диметил-1H-бензимидазолом при 110 °С и дальнейшая обработка продукта реакции основанием (морфолин) приводит к бромиду 5-метил-7,9-дифенил-5,10-дигидроазепино[1,2-*a*]-бензимидазол-11-ия (**2a**) [6]. В тех же условиях производные  $\gamma$ -бромдипнона **1b–d** также образуют бромиды азепино[1,2-*a*]бензимидазолия **2b–d** (табл. 1). Отличия в поведении наблюдаются только для 4-метоксизамещенного  $\gamma$ -бромдипнона **1d**, который превращается в смесь (1:1) соли **2d** и продукта внутримолекулярной циклизации – 2,4-бис(4-метоксифенил)-фурана. Повышенная склонность к образованию последнего в присутствии оснований является характерным свойством  $\gamma$ -бромдипнона **1d** [18]. Полученную смесь удалось разделить методом колоночной хроматографии.

Попытки выделить промежуточный продукт в этой реакции (четвертичную соль бензимидазолия) оказались безуспешными. Выдерживание смеси исходных реагентов при комнатной температуре или нагревании в бензоле или ацетонитриле ведёт к преимущественному образованию гидробромида 1,2-диметил-1H-бензимидазола. Но в случае реакции  $\gamma$ -бромдипнонов **1a–d** с 1-алкил-2-метил-1H-имидазолами в бензоле при 25 °С соответствующие четвертичные соли были получены и в некоторых случаях выделены в индивидуальном состоянии. Так, при взаимодействии соединения **1a** с 1,2-диметил- или 1-арилметил-2-метил-1H-имидазолами получены бромиды 1-*R*-3-[(*Z*)-2,4-диарил-4-оксо-2-бутенил]-2-метил-1H-имидазол-3-ия **5a,c,d**. Их строение установлено на основании данных ЯМР <sup>1</sup>H и ИК спектров, которые согласуются с полученными ранее данными для бромидов 1-алкил-3-[(*Z*)-2,4-диарил-4-оксо-2-бутенил]-1H-имидазол-3-ия [7] (табл. 2 и 3). В остальных случаях реакции  $\gamma$ -бромдипнонов **1a,b,d** с производными 2-метилимидазола приводят к смесям с содержанием в них соли **5b,e–i** не менее 70% (согласно данным спектров ЯМР <sup>1</sup>H). Взаимодействие  $\gamma$ -бромдипнона **1c** с 1,2-диметил-1H-имидазолом также ведёт к образованию четвертичной соли имидазолия, но строение её оказалось иным и соответствует бромиду 3-[2,4-бис(4-бромфенил)-4-оксо-1-бутенил]-1,2-диметил-1H-имидазол-3-ия (**6**). На отличия в структуре остатка дипнона в продукте алкилирования **6** указывают данные его спектра ЯМР <sup>1</sup>H. Так, сигнал протонов метиленовой группы наблюдается в более сильном поле при 4.42 м. д. в отличие от солей типа **5**, у которых  $\delta_{\text{CH}_2} = 5.85\text{--}5.87$  м. д. Дублет *ortho*-протонов бензольного цикла при карбонильной группе также смещен в сильное поле в область 7.87 м. д., тогда как для всех остальных солей имидазолия [7] и 2-метилимидазолия **5a–i** он находится при 8.10–8.13 м. д. Кроме того, полоса валентных колебаний карбонильной группы в соединении **6** смещена в высокочастотную область в среднем на 25 см<sup>-1</sup> в сравнении с солями типа **5**. Совокупность этих фактов можно объяснить образованием таутомерной формы, у которой в  $\alpha$ -положении к карбонильной группе находится метиленовая. А причина её образования – увеличение подвижности протонов при атоме С(1') в структуре типа **5**, которое является следствием увеличения акцепторных свойств *para*-заместителя в бензольных циклах. Вывод о строении соли **6** был подтвержден результатами эксперимента NOE (рисунок *a*), которые также позволяют отнести её конфигурацию к *E*-изомеру.

При нагревании солей **5a–i** и **6** в этаноле или метаноле в присутствии поташа происходит внутримолекулярная конденсация по 2-метильной группе с образованием производных системы имидазо[1,2-*a*]азепина. При этом оказалось, что строение продукта циклизации определяется природой заместителей в бензольных циклах и при атоме N(1). Большинство солей 1-алкилимидазолия **5a–e, h, i** и **6** превращаются в бромиды 6,8-диарилимидазо[1,2-*a*]азепин-4-ия **3a–h**, а при  $Ag = 4-C_6H_4$  и  $R = AgCH_2$  (соли **5f, g**) реакция приводит к 1-R-6,8-бис(4-хлорфенил)-1H-имидазо[1,2-*a*]азепинам **4a, b**.

Строение продуктов реакций **3** и **4** установлено на основании данных элементного анализа и спектральных исследований. В спектрах ЯМР  $^1H$  солей **3a–h** (табл. 2), в тех же областях, что и в спектрах бензимидазопроизводных **2a–d**, присутствуют двухпротонный синглет метиленовой группы и два ароматических синглета, отнесенные к сигналам азепинового цикла. Для точного отнесения сигналов и определения положения метиленовой группы были выполнены эксперименты NOE для соединения **3e** (рисунок *b*). Родство структур солей **2a–d** и **3a–h** подтверждают также данные их ИК и УФ спектров, в которых обнаружен ряд аналогий. Так, УФ спектры солей типа **2** и **3** характеризуются наличием двух максимумов поглощения в диапазонах 260–274 и 325–332 нм с интенсивностью  $lg \epsilon$  4.00–4.88. Соединения **4a, b** отличаются от солей типа **2** и **3** по химическим и спектральным свойствам. Они хуже растворимы в полярных растворителях (ДМСО, ДМФА) и более глубоко окрашены: в УФ спектрах соединений **4a, b** наблюдаются батохромный сдвиг и гипохромный эффект для длинноволнового максимума поглощения ( $\lambda$  385 и 389 нм соответственно). В их ИК спектрах обращает на себя внимание высокочастотный сдвиг полосы валентных колебаний  $\nu_{C-C}$  в область (1662 и 1671  $cm^{-1}$ ), более характерную для неароматических кратных связей. Но наиболее заметные различия в спектральном поведении обнаруживаются при сравнении спектров ЯМР  $^1H$  (в ДМСО- $d_6$ ) солей **2**, **3** и соединений **4a, b**. В первую очередь, в спектрах соединений **4a, b** отсутствует сигнал метиленовой группы азепинового фрагмента, а в более сильном поле присутствуют однопротонные синглеты метиновых протонов (в области 6.4 и 5.7 м. д.).

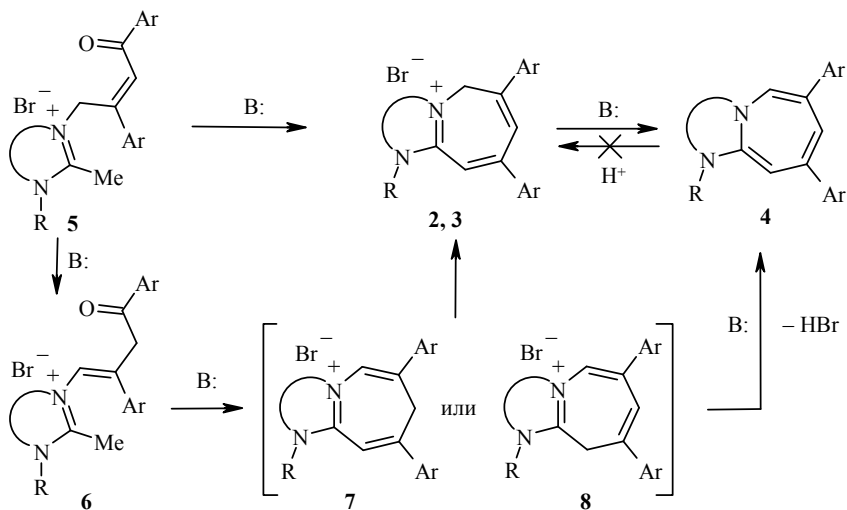
Данные спектра NOESY для соединения **4b** позволили сделать точные отнесения сигналов (рисунок *c*) и подтвердить вывод о структуре продуктов циклизации. Спектры ЯМР  $^1H$  соединений **4a, b**, записанные в  $CF_3CO_2D$  (**4a**) или  $CD_3CO_2D$  (**4b**), отличаются от спектров в ДМСО- $d_6$ , что обусловлено эффектом растворителя. Так, все сигналы протонов смещены в слабое поле за исключением одного – синглета H-5, наблюдаемого для **4a** в  $CF_3CO_2D$  и **4b** в  $CD_3CO_2D$  при 6.30, тогда как в ДМСО- $d_6$  он присутствует в области 7.33 м. д. Вероятно, это является следствием локализации трифторацетат- и ацетат-аниона в комплексах **4a**· $CF_3CO_2D$  и **4b**· $CD_3CO_2D$  вблизи атома C(5).



Структурно-значимые корреляции NOE  
для соединений **6** в ДМСО- $d_6$  (a), **3e** в ДМСО- $d_6$  (b) и **4b** в  $CD_3CO_2D$  (c)

Наблюдаемые результаты циклизаций можно объяснить следующим образом. С увеличением акцепторных свойств заместителя в бензольных циклах  $\gamma$ -бромдипнона и заместителя при атоме N(1) в диазоле увеличивается вероятность образования четвертичной соли типа **6** (схема 2), которую можно получить уже в присутствии слабого основания – исходного диазола. Логично предположить, что последние циклизуются в производные структур типа **7** или **8**. Очевидно, соединения с таким расположением кратных связей в азепиновом фрагменте термодинамически неустойчивы и легко превращаются в производные типа **2** и **3**,

Схема 2



Т а б л и ц а 1

## Физико-химические свойства синтезированных соединений

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %				Т. пл., °С*	Выход, %
		С	Н	Br	N		
<b>2b**</b>	C <sub>25</sub> H <sub>19</sub> BrCl <sub>2</sub> N <sub>2</sub>	<u>60.08</u>	<u>3.78</u>	<u>16.07</u>	<u>5.65</u>	203–205	40
		60.27	3.84	16.04	5.62		
<b>2c</b>	C <sub>25</sub> H <sub>19</sub> Br <sub>3</sub> N <sub>2</sub>	<u>51.10</u>	<u>3.30</u>	<u>40.86</u>	<u>4.79</u>	202–203	42
		51.14	3.26	40.83	4.77		
<b>2d</b>	C <sub>27</sub> H <sub>25</sub> BrN <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	<u>66.24</u>	<u>5.20</u>	<u>16.30</u>	<u>5.75</u>	206–208	25
		66.26	5.15	16.33	5.72		
<b>3a</b>	C <sub>21</sub> H <sub>19</sub> BrN <sub>2</sub>	<u>66.45</u>	<u>5.07</u>	<u>21.10</u>	<u>7.41</u>	291–292 (разл.)	90
		66.50	5.05	21.07	7.39		
<b>3b</b>	C <sub>26</sub> H <sub>30</sub> BrN <sub>3</sub>	<u>67.20</u>	<u>6.55</u>	<u>17.18</u>	<u>9.06</u>	224–225 (разл.)	76
		67.24	6.51	17.20	9.05		
<b>3c</b>	C <sub>27</sub> H <sub>23</sub> BrN <sub>2</sub>	<u>71.27</u>	<u>5.12</u>	<u>17.58</u>	<u>6.19</u>	194–195	83
		71.21	5.09	17.55	6.15		
<b>3d</b>	C <sub>27</sub> H <sub>22</sub> Br <sub>2</sub> N <sub>2</sub>	<u>60.65</u>	<u>4.18</u>	<u>29.87</u>	<u>5.26</u>	294–295 (разл.)	75
		60.70	4.15	29.91	5.24		
<b>3e**</b>	C <sub>21</sub> H <sub>17</sub> BrCl <sub>2</sub> N <sub>2</sub>	<u>56.32</u>	<u>3.80</u>	<u>17.80</u>	<u>6.26</u>	259–260 (разл.)	78
		56.28	3.82	17.83	6.25		
<b>3f</b>	C <sub>21</sub> H <sub>17</sub> Br <sub>3</sub> N <sub>2</sub>	<u>47.00</u>	<u>3.22</u>	<u>44.61</u>	<u>5.24</u>	214–215	72
		46.96	3.19	44.63	5.22		
<b>3g</b>	C <sub>23</sub> H <sub>23</sub> BrN <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	<u>62.78</u>	<u>5.25</u>	<u>18.21</u>	<u>6.40</u>	284–285 (разл.)	86
		62.88	5.28	18.19	6.38		
<b>3h</b>	C <sub>29</sub> H <sub>27</sub> BrN <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	<u>67.54</u>	<u>5.29</u>	<u>15.45</u>	<u>5.44</u>	280–281 (разл.)	81
		67.58	5.28	15.50	5.43		
<b>4a</b>	C <sub>27</sub> H <sub>20</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub>	<u>73.18</u>	<u>4.50</u>	<u>15.95</u>	<u>6.30</u>	> 300 (разл.)	89
		73.14	4.55	15.99	6.32		
<b>4b**</b>	C <sub>27</sub> H <sub>19</sub> BrCl <sub>2</sub> N <sub>2</sub>	<u>62.12</u>	<u>3.70</u>	<u>15.28</u>	<u>5.39</u>	> 300 (разл.)	78
		62.09	3.67	15.30	5.36		
<b>5a</b>	C <sub>21</sub> H <sub>21</sub> BrN <sub>2</sub> O	<u>63.41</u>	<u>5.39</u>	<u>20.08</u>	<u>7.07</u>	204–205	84
		63.48	5.33	20.11	7.05		
<b>5c</b>	C <sub>27</sub> H <sub>25</sub> BrN <sub>2</sub> O	<u>68.53</u>	<u>5.30</u>	<u>16.90</u>	<u>5.96</u>	214–215	78
		68.50	5.32	16.88	5.92		
<b>5d</b>	C <sub>27</sub> H <sub>24</sub> Br <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O	<u>58.67</u>	<u>4.40</u>	<u>28.95</u>	<u>5.10</u>	196–197	80
		58.72	4.38	28.94	5.07		
<b>6</b>	C <sub>21</sub> H <sub>19</sub> Br <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O	<u>45.48</u>	<u>3.41</u>	<u>43.22</u>	<u>5.09</u>	212–214	76
		45.44	3.45	43.18	5.05		

\* Растворители: MeCN (соединения **2b,e**), 2-PrOH (соединения **2d, 3a–h, 5a,c,d, 6**), AcOH (соединения **4a,b**).

\*\* Данные анализа на Cl (найденно/вычислено, %) для соединений: **2b** – 14.22/14.23, **3e** – 15.84/15.82, **4b** – 13.54/13.58.

о чём свидетельствует результат превращения соли **6** в имидазо[1,2-*a*]-азепин **3f**. Если акцепторные свойства заместителя R в структуре **7** или **8** сильнее (например – бензил по сравнению с метильной группой), то под действием основания (поташ) происходит отщепление молекулы HBr и образуются производные имидазо[1,2-*a*]азепина типа **4**, но возможен и альтернативный путь их образования из солей строения **2, 3**. Однако длительное нагревание (3–6 ч) соединений **2a, 3c,e** в этаноле или метаноле

в присутствии поташа не привело к заметным изменениям в их структуре. Оказалось, что такая реакция протекает в более жестких условиях – в присутствии КОН (согласно данным спектров ЯМР  $^1\text{H}$  полученных смесей), но при этом сопровождается образованием большого количества побочных продуктов.

Так, при нагревании в течение 3 ч степень превращения соединений **3c,e** в **4c,d** составляет  $\sim 50\%$ , а дальнейшее нагревание приводит к разложению продуктов реакции, что, согласно данным [19] наблюдалось и ранее для производных конденсированных азепинов. Таким образом, более вероятный путь превращения соединений **5f,g** в **4a,b**, по нашему мнению, включает стадии образования структур типа **6** и **7** или **8**.

Следует отметить, что в работе [19], посвященной изучению свойств солей 10Н-пиридо[1,2-*a*]азепиния, подобных по структуре солям имидазо[1,2-*a*]азепиния **2** и **5**, также наблюдалось образование депротонированной формы на азепиновом фрагменте типа **4** при действии оснований. Но при этом отмечалось, что эта реакция легко обратима в присутствии кислот.

Способность к протонированию по положению 6 системы азепино[2,1-*b*]-бензимидазола в структуре типа **4** зарегистрирована спектральным методом (ЯМР  $^1\text{H}$  в  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$ ) на примере триметил-5-метил-6-фенил-азепино[2,1-*b*]бензимидазол-8,9,10-трикарбоксилата [20]. В нашем случае, протонированные формы соединений **4a,b** оказались неустойчивыми, а данные их спектров ЯМР  $^1\text{H}$  в  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$  или  $\text{CD}_3\text{CO}_2\text{D}$  не позволяют констатировать образование таких форм.

Т а б л и ц а 2

ИК спектры синтезированных соединений

Соединение	$\nu, \text{cm}^{-1}$
<b>2b</b>	3025, 1622 (C=N), 1575, 1480, 1407, 1091, 1010, 839, 820, 766
<b>2c</b>	3020, 1622 (C=N), 1575, 1480, 1404, 1071, 1004, 836, 817, 766
<b>2d</b>	3003, 2930, 2835, 1600, 1572, 1513, 1259 (C–O), 1180, 1024, 828, 750
<b>3a</b>	3059, 1625 (C=N), 1583, 1443, 1245, 1225, 792, 775, 758, 699
<b>3b</b>	3031, 2969, 2790, 1627 (C=N), 1586, 1443, 1261, 1211, 764, 747, 694
<b>3c</b>	3092, 2964, 2835, 1602 (C=N), 1569, 1513, 1290, 1250, 1183, 1035, 825, 738, 710
<b>3d</b>	3059, 3031, 2964, 1661, 1634, 1592, 1578, 1491, 1443, 1413, 1256, 1074, 1015, 792, 766, 697
<b>3e</b>	3059, 1631 (C=N), 1586, 1491, 1094, 1007, 839, 825, 786, 512
<b>3f</b>	3036, 2964, 2723, 2627, 1662, 1631, 1583, 1410, 1373, 1007, 831, 820, 705
<b>3g</b>	3047, 3020, 1603 (C=N), 1580, 1513, 1290, 1245 (C–O), 1183 (C–O), 1021, 839, 811
<b>3h</b>	3064, 3031, 1631 (C=N), 1586, 1497, 1443, 1256 (C–O), 764, 755, 719, 697
<b>4a</b>	3180, 1661, 1446, 1424, 1360, 1315, 845, 669
<b>4b</b>	3185, 1671, 1477, 1454, 1378, 885, 847, 708, 665
<b>5a</b>	3053, 1659 (C=O), 1620, 1220, 1161, 775, 702, 657
<b>5c</b>	3031, 2975, 1653 (C=O), 1614, 1449, 1220, 1172, 755, 719, 697, 666
<b>5d</b>	3126, 2980, 1656 (C=O), 1611, 1449, 1220, 1172, 1015, 752, 702, 691
<b>6</b>	3048, 1681 (C=O), 1583, 1485, 1396, 1214, 1071, 1010, 990, 822, 775

Спектр ЯМР <sup>1</sup>H соединений 2–6

Соединение	Химические сдвиги (ДМСО-d <sub>6</sub> ), δ, м. д. (J, Гц)	
	Протоны при C-sp <sup>2</sup> *	Протоны при C-sp <sup>3</sup>
<b>2b</b>	8.31 (1H, м, H-4); 8.02–7.94 (5H, м, H-1,2,6,2'',6''); 7.90 (1H, с, H-10); 7.67 (2H, м, H-2,3); 7.57 (2H, д, <sup>3</sup> J = 8.0, H-3'',5''); 7.49 (2H, д, <sup>3</sup> J = 8.0, H-3',5'); 7.23 (1H, с, H-8)	5.49 (2H, с, 2H-6); 4.24 (3H, с, NCH <sub>3</sub> )
<b>2c</b>	8.32 (1H, м, H-4); 8.03 (1H, м, H-1); 7.93 (4H, д, <sup>3</sup> J = 8.0, H-2,6',2'',6''); 7.89 (1H, с, H-10); 7.71–7.62 (6H, м, H-2,3,3',5',3'',5''); 7.26 (1H, с, H-8)	5.51 (2H, с, 2H-6); 4.26 (3H, с, NCH <sub>3</sub> )
<b>2d</b>	8.24 (1H, м, H-4); 7.99 (1H, м, H-1); 7.89 (4H, м, H-2,6',2'',6''); 7.71 (1H, с, H-10); 7.64 (2H, м, H-2,3); 7.12 (1H, с, H-8); 7.06 (2H, д, <sup>3</sup> J = 8.5, H-3'',5''); 7.01 (2H, д, <sup>3</sup> J = 8.5, H-3',5')	5.42 (2H, с, 2H-6); 4.21 (3H, с, NCH <sub>3</sub> ); 3.89 (3H, с, 4''-OCH <sub>3</sub> ); 3.85 (3H, с, 4'-OCH <sub>3</sub> )
<b>3a</b>	8.03 (1H, д, <sup>3</sup> J = 2.0, H-3); 7.88 (1H, д, <sup>3</sup> J = 2.0, H-2); 7.83 (2H, д, <sup>3</sup> J = 8.0, H-2',6''); 7.80 (2H, д, <sup>3</sup> J = 8.0, H-2',6''); 7.55–7.43 (7H, м, H-9, H-3'-H-5', H-3''-H-5''); 7.11 (1H, с, H-7)	5.19 (2H, с, 2H-5); 3.98 (3H, с, NCH <sub>3</sub> )
<b>3b</b>	8.08 (1H, д, <sup>3</sup> J = 2.0, H-3); 7.96 (1H, д, <sup>3</sup> J = 2.0, H-2); 7.84 (2H, д, <sup>3</sup> J = 8.0, H-2',6''); 7.80 (2H, д, <sup>3</sup> J = 8.0, H-2',6''); 7.63 (1H, с, H-9); 7.56–7.42 (6H, м, H-3'-H-5', H-3''-H-5''); 7.10 (1H, с, H-7)	5.21 (2H, с, C(5)H <sub>2</sub> ); 4.47 (2H, т, <sup>3</sup> J = 5.0, 1-NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ); 2.70 (2H, т, <sup>3</sup> J = 5.0, 1-NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ); 2.39 (4H, к, <sup>3</sup> J = 7.0, N(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ); 0.68 (6H, т, <sup>3</sup> J = 7.0, N(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )
<b>3c</b>	8.17 (1H, д, <sup>3</sup> J = 1.5, H-3); 8.07 (1H, д, <sup>3</sup> J = 1.5, H-2); 7.82 (2H, д, <sup>3</sup> J = 7.5, H-2'',6''); 7.76 (2H, д, <sup>3</sup> J = 7.5, H-2',6''); 7.63 (1H, с, H-9); 7.52 (3H, м, H-3''-H-5''); 7.45 (3H, м, H-3'-H-5'); 7.41 (4H, м, H-2''',3''',5''',6'''); 7.34 (1H, т, <sup>3</sup> J = 8.0, H-4''); 7.04 (1H, с, H-7)	5.73 (2H, с, 1-NCH <sub>2</sub> ); 5.23 (2H, с, 2H-5)
<b>3d</b>	8.19 (1H, д, <sup>3</sup> J = 1.5, H-3); 8.08 (1H, д, <sup>3</sup> J = 1.5, H-2); 7.84 (2H, д, <sup>3</sup> J = 7.0, H-2'',6''); 7.79 (2H, м, H-2',6''); 7.63 (3H, м, H-9,3''',5'''); 7.53 (3H, м, H-3''-H-5''); 7.48 (3H, м, H-3'-H-5'); 7.41 (2H, д, <sup>3</sup> J = 8.0, H-2'',6''); 7.07 (1H, с, H-7)	5.74 (2H, с, 1-NCH <sub>2</sub> ); 5.25 (2H, с, 2H-5)
<b>3e</b>	8.04 (1H, д, <sup>3</sup> J = 1.5, H-3); 7.90 (1H, д, <sup>3</sup> J = 1.5, H-2); 7.87 (2H, д, <sup>3</sup> J = 8.5, H-2'',6''); 7.84 (2H, д, <sup>3</sup> J = 8.5, H-2',6''); 7.60 (2H, д, <sup>3</sup> J = 8.5, H-3'',5''); 7.57 (1H, с, H-9); 7.53 (2H, д, <sup>3</sup> J = 8.5, H-3',5'); 7.12 (1H, с, H-7)	5.18 (2H, с, 2H-5); 3.98 (3H, с, NCH <sub>3</sub> )
<b>3f</b>	8.06 (1H, д, <sup>3</sup> J = 1.5, H-3); 7.91 (1H, д, <sup>3</sup> J = 1.5, H-2); 7.79 (2H, д, <sup>3</sup> J = 8.5, H-2'',6''); 7.77 (2H, д, <sup>3</sup> J = 8.5, H-2',6''); 7.72 (2H, д, <sup>3</sup> J = 8.5, H-3'',5''); 7.66 (2H, д, <sup>3</sup> J = 8.5, H-3',5'); 7.58 (1H, с, H-9); 7.12 (1H, с, H-7)	5.18 (2H, с, 2H-5); 3.98 (3H, с, NCH <sub>3</sub> )



<b>3g</b>	7.96 (1H, д, $^3J = 1.5$ , H-3); 7.84 (1H, д, $^3J = 1.5$ , H-2); 7.79–7.75 (4H, м, H-2',6',2'',6''); 7.39 (1H, с, H-9); 7.06 (2H, д, $^3J = 8.5$ , H-3''); 7.02 (2H, д, $^3J = 8.5$ , H-3',5''); 6.99 (1H, с, H-7)	5.12 (2H, с, 2H-5); 3.95 (3H, с, NCH <sub>3</sub> ); 3.82 (3H, с, 4'-OCH <sub>3</sub> ); 3.80 (3H, с, 4-OCH <sub>3</sub> )
<b>3h</b>	8.07 (1H, д, $^3J = 1.5$ , H-3); 7.99 (1H, д, $^3J = 1.5$ , H-2); 7.78 (2H, д, $^3J = 8.5$ , H-2',6''); 7.72 (2H, д, $^3J = 8.5$ , H-2',6''); 7.48 (1H, с, H-9); 7.39 (4H, м, H-2'',3'',5'',6''); 7.34 (1H, м, H-4'''); 7.06 (2H, д, $^3J = 8.5$ , H-3'',5''); 7.01 (2H, д, $^3J = 8.5$ , H-3',5''); 6.94 (1H, с, H-7)	5.68 (2H, с, 1-NCH <sub>2</sub> ); 5.16 (2H, с, 2H-5); 3.82 (3H, с, 4'-OCH <sub>3</sub> ); 3.80 (3H, с, 4-OCH <sub>3</sub> )
<b>4a</b>	7.34 (1H, с, H-5); 7.32 (2H, д, $^3J = 7.5$ , H-3'',5''); 7.28–7.25 (5H, м, H-3',5', H-3''',H-5'''); 7.13 (2H, д, $^3J = 8.0$ , H-2'',6''); 7.09 (3H, м, H-3,2'',6''); 7.07 (1H, с, H-2); 6.97 (2H, д, $^3J = 8.0$ , H-2',6''); 6.48 (1H, с, H-9); 5.69 (1H, с, H-7)	5.35 (2H, с, 1-NCH <sub>2</sub> )
<b>4b</b>	7.53 (2H, д, $^3J = 8.0$ , H-3'',5''); 7.34 (1H, с, H-5); 7.27 (4H, м, H-3',5',3'',5''); 7.15 (2H, д, $^3J = 8.0$ , H-2'',6''); 7.08 (1H, с, H-3); 7.07 (1H, с, H-2); 7.05 (2H, д, $^3J = 7.5$ , H-2'',6''); 6.97 (2H, д, $^3J = 8.0$ , H-2',6''); 6.47 (1H, с, H-9); 5.69 (1H, с, H-7)	5.34 (2H, с, 1-NCH <sub>2</sub> )
<b>5a</b>	8.12 (2H, д, $^3J = 8.0$ , H-2'',6''); 7.70 (3H, м, H-2',6',4''); 7.60–7.57 (3H, м, H-3',3'',5''); 7.51 (1H, д, $^3J = 2.0$ , H-4); 7.49 (1H, д, $^3J = 2.0$ , H-5); 7.43 (3H, м, H-3''',H-5'')	5.77 (2H, с, 2H-1'); 3.66 (3H, с, NCH <sub>3</sub> ); 2.55 (3H, с, 2-CH <sub>3</sub> )
<b>5c</b>	8.12 (2H, д, $^3J = 8.0$ , H-2'',6''); 7.70 (1H, т, $^3J = 8.0$ , H-4''); 7.66 (1H, д, $^3J = 1.5$ , H-4); 7.62 (2H, д, $^3J = 8.0$ , H-2'',6''); 7.58 (3H, м, H-5,3'',5''); 7.52 (1H, с, H-3'); 7.40 (3H, м, H-3''',H-5''); 7.32 (3H, м, H-3''',H-5''); 6.84 (2H, м, H-2''',6'')	5.85 (2H, с, 2H-1'); 5.33 (2H, с, NCH <sub>2</sub> ); 2.51 (3H, с, 2-CH <sub>3</sub> )
<b>5d</b>	8.13 (2H, д, $^3J = 8.0$ , H-2'',6''); 7.70 (1H, т, $^3J = 8.0$ , H-4''); 7.68 (1H, д, $^3J = 1.5$ , H-4); 7.65–7.58 (5H, м, H-5,2'',6'',3'',5''); 7.54 (3H, м, H-3',3'',5''); 7.43 (3H, м, H-3''',H-5''); 6.89 (2H, д, $^3J = 8.0$ , H-2''',6'')	5.86 (2H, с, 2H-1'); 5.33 (2H, с, NCH <sub>2</sub> ); 2.52 (3H, с, 2-CH <sub>3</sub> )
<b>6</b>	7.87 (2H, д, $^3J = 8.0$ , H-2'',6''); 7.75 (2H, д, $^3J = 8.0$ , H-3'',5''); 7.69 (1H, с, H-1''); 7.62 (2H, д, $^3J = 8.0$ , H-2',6''); 7.55 (2H, д, $^3J = 8.0$ , H-3',5''); 7.47 (1H, с, H-4); 7.37 (1H, с, H-5)	4.42 (2H, с, 2H-3'); 3.76 (3H, с, NCH <sub>3</sub> ); 2.54 (3H, с, 2-CH <sub>3</sub> )

\* Сигналы бензольных заместителей: для **2b–d** протоны 7-Аг обозначены H-2'-H-6', 9-Аг – H-2''-H-6'', для **5a–d** и **6** протоны 2'-Аг обозначены H-2''-H-6'', 4'-Аг – H-2'''-H-6''', 1-NCH<sub>2</sub>Ph – H-2''''-H-6''''; для **3a–h** и **4a,b** – протоны 6-Аг обозначены H-2'-H-6', 8-Аг – H-2''-H-6'', 1-NCH<sub>2</sub>Ph обозначены H-2''''-H-6''''.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры зарегистрированы на приборе Perkin–Elmer Spectrum BX в таблетках KBr. УФ спектры получены на приборе UV-vis Spectrometer Lambda 20 в метаноле. Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  записаны на приборе Bruker AVANCE DRX 500 (500 МГц). Эксперименты по двумерной корреляционной спектроскопии  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  выполнены на приборе Varian Mercury 400 (400 и 100 МГц соответственно), внутренний стандарт ТМС. Контроль чистоты полученных соединений осуществлялся масс-спектрометрически методом ВЖХ на приборе Agilent 1100 Series, с селективным детектором Agilent LC/MSD SL (образец вводился в матрице  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ , ионизация ЭУ).

(Z)-4-Бром-1,3-дифенил-2-бутен-1-он (**1a**) получен по методике [21], (Z)-1,3-дирил-4-бром-2-бутен-1-оны **1b–d** – по методике [18].

**Бромиды 5-метил-7,9-диарил-5,10-дигидроазепино[1,2-а]бензимидазол-11-ия 2a–c** получают по методике, описанной в работе [16].

**Соединение 2a.** УФ спектр,  $\lambda_{\text{max}}$ , нм ( $\lg \epsilon$ ): 244 (4.23), 270 (4.29), 326 (4.20), 332 (4.18).

**Соединение 2b.** УФ спектр,  $\lambda_{\text{max}}$ , нм ( $\lg \epsilon$ ): 242 (4.22), 274 (4.34), 326 (4.21), 332 (4.20).

**Бромид 5-метил-7,9-бис(4-метоксифенил)-5,10-дигидроазепино[1,2-а]бензимидазол-11-ия (2d).** Смесь 1.2 г (3.32 ммоль)  $\gamma$ -бромдипнона **1d** и 0.49 г (3.32 ммоль) 1,2-диметил-1Н-бензимидазола сплавляют на масляной бане при 110 °С в течение 20 мин. Сплав растворяют в 2.5 мл морфолина и добавляют 50 мл воды. Образовавшийся осадок отфильтровывают, тщательно высушивают и прибавляют 10 мл метил-*трет*-бутилового эфира. Осадок отфильтровывают и получают смесь продукта **2d** и 2,4-бис(4-метоксифенил)фурана (1:1), которую разделяют методом колоночной хроматографии (силикагель 4060,  $\text{CHCl}_3$ –EtOAc, 70:30).

**Бромиды 1-R-3-[(Z)-2,4-диарил-4-оксо-2-бутенил]-2-метил-1Н-имидазол-3-ия 5a,c,d** (общая методика). К раствору 1 г (3.32 ммоль)  $\gamma$ -бромдипнона **1a** в 30 мл бензола прибавляют 3.32 ммоль 1-алкил-2-метил-1Н-имидазола. Смесь выдерживают 1–2 дн при комнатной температуре. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают ацетоном и перекристаллизовывают из нитрометана.

**Бромид 3-[(1E)-2,4-бис(4-бромфенил)-4-оксо-1-бутенил]-1,2-диметил-1Н-имидазол-3-ия (6)** получают по методике синтеза соединений **5a,c,d**, используя соединение **1c**.

**Бромиды 1-R-6,8-диарил-1Н,5Н-имидазо[1,2-а]азепин-4-ия 3a,c,d,f.** Смесь 1.15 ммоль соли **5a,c,d** или **6** и 0.32 г (2.3 ммоль)  $\text{K}_2\text{CO}_3$  в 15 мл этанола нагревают 1 ч. После охлаждения отфильтровывают осадок. Упаривают растворитель из филтраты и к остатку прибавляют 30 мл 2-пропанола. Отфильтровывают образовавшийся осадок и промывают небольшим количеством 2-пропанола.

**Соединение 3a.** УФ спектр,  $\lambda_{\text{max}}$ , нм ( $\lg \epsilon$ ): 208 (4.28), 242 (4.09), 260 (4.24), 326 (4.03). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (DMCO- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 149.3 (C-8); 142.3 (C-9a); 140.5 (C-6); 139.2 (C-1"); 138.1 (C-1'); 130.3 (C-4"); 129.7 (C-4'); 129.4 (C-3',5',3",5"); 128.1 (C-2",6"); 127.8 (C-7); 127.5 (C-2',6'); 126.1 (C-2); 121.4 (C-3); 110.1 (C-9); 48.1 (C-5); 36.0 ( $\text{CH}_3$ ).

**Соединение 3c.** УФ спектр,  $\lambda_{\text{max}}$ , нм ( $\lg \epsilon$ ): 208 (4.36), 242 (4.02), 270 (4.00), 342 (4.06).

**Бромиды 1-R-6,8-диарил-1,5-дигидроимидазо[1,2-а]азепин-4-ия 3b,e,g,h.** К раствору 3.55 ммоль  $\gamma$ -бромдипнона **1a,b,d** в 30 мл бензола прибавляют 3.55 ммоль 1-алкил-2-метил-1Н-имидазола. Смесь выдерживают 1–2 дня при комнатной температуре. Упаривают растворитель, остаток растворяют в 20 мл этанола и прибавляют 0.7 г (5.0 ммоль)  $\text{K}_2\text{CO}_3$ . Кипятят смесь 1 ч, охлаждают и

отфильтровывают осадок. Фильтрат упаривают. К остатку прибавляют 50 мл 2-пропанола или гексана, отфильтровывают образовавшийся осадок и промывают небольшим количеством 2-пропанола.

**Соединение 3e.** УФ спектр,  $\lambda_{\max}$ , нм ( $\lg \epsilon$ ): 208 (4.27), 232 (4.10), 267 (4.28), 325 (4.10).

**1-R-6,8-Бис(4-хлорфенил)-1H-имидазо[1,2-a]азепины 4a,b** получают из  $\gamma$ -бромдипнона **1b** и 1-бензил- или 1-(4-бромфенил)метил-2-метил-1H-имидазола по методике синтеза соединений **3b,e,g,h**, используя метанол как растворитель, кипятят смесь 30–40 мин. Неорганический осадок отфильтровывают из горячего раствора. Фильтрат упаривают. К остатку прибавляют 50 мл 2-пропанола, отфильтровывают образовавшийся осадок и промывают небольшим количеством 2-пропанола.

**Соединение 4a.** УФ спектр,  $\lambda_{\max}$ , нм ( $\lg \epsilon$ ): 205 (3.82), 238 (3.56), 262 (3.56), 289 (3.48), 385 (3.33). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 7.44 (3H, м, H-3''–H-5'''); 7.36 (3H, м, H-3,3'',5''); 7.32 (1H, с, H-2); 7.28 (2H, д,  $^3J = 7.5$ , H-3',5'); 7.18 (2H, д,  $^3J = 8.0$ , H-2'',6''); 7.03 (2H, д,  $^3J = 7.5$ , H-2''',6'''); 6.94 (2H, м, H-2',6'); 6.40 (1H, с, H-9); 6.30 (1H, с, H-5); 5.98 (1H, с, H-7); 5.31 (2H, с,  $\text{CH}_2$ ).

**Соединение 4b.** УФ спектр,  $\lambda_{\max}$ , нм ( $\lg \epsilon$ ): 202 (3.81), 221 (3.68), 266 (3.41), 307 (3.29), 389 (3.43). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{CO}_2\text{D}$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 7.63 (1H, с, H-3), 7.61 (1H, с, H-2); 7.56 (2H, д,  $^3J = 8.0$ , H-3''',5'''); 7.41 (2H, д,  $^3J = 8.0$ , H-3',5''); 7.35 (2H, д,  $^3J = 8.0$ , H-3',5'); 7.27 (2H, д,  $^3J = 8.0$ , H-2'',6''); 7.20 (2H, д,  $^3J = 8.0$ , H-2''',6'''); 6.98 (2H, д,  $^3J = 8.0$ , H-2',6'); 6.62 (1H, с, H-9); 6.30 (1H, с, H-5); 5.95 (1H, с, H-7); 5.41 (2H, с,  $\text{CH}_2$ ).

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. A. Thurkauf, X. Chen, S. Zhang, Y. Gao, A. Kieltyka, J. W. F. Wasley, R. Brodbeck, W. Greenlee, A. Ganquly, H. Zhao, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **13**, 2921 (2003).
2. F. Novelli, B. Tasso, F. Sparatore, A. Sparatore, *Farmaco*, **52**, 499 (1997).
3. F. Janssens, J. Leenaerts, G. Diels, B. De Boeck, A. Megens, X. Langlois, K. van Rossem, J. Beetens, M. Borgers, *J. Med. Chem.*, **48**, 2154 (2005).
4. J. M. Elliott, E. J. Carlson, G. G. Chicchi, O. Dirat, M. Dominguez, U. Gerhard, R. Jelly, A. B. Jones, M. M. Kurtz, K. Ian Tsaoc, A. Wheeldon, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **16**, 2929 (2006).
5. F. Piu, N. K. Gauthier, R. Olsson, E. A. Currier, B. W. Lund, G. E. Croston, U. Hacksell, M. R. Brann, *Biochem. Pharmacol.*, **71**, 156 (2005).
6. В. А. Ковтуненко, Л. М. Потиха, А. Р. Турелик, А. В. Туров, *XTC*, 791 (2008). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **44**, 632 (2008)].
7. Л. М. Потиха, А. Р. Турелик, В. А. Ковтуненко, А. В. Туров, *XTC*, 95 (2010). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **46**, 82 (2010)].
8. D. A. Filimonov, V. V. Poroikov, Yu. V. Borodina, T. Glorizova, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, **39**, 666 (1999).
9. V. V. Poroikov, D. A. Filimonov, Yu. V. Borodina, A. A. Lagunin, A. Kos, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, **40**, 1349 (2000).
10. V. V. Poroikov, D. A. Filimonov, *J. Comput.-Aided Mol. Des.*, **16**, 819 (2002).
11. M. Node, S. Kodama, Y. Hamashima, T. Katoh, K. Nishide, T. Kajimoto, *Chem. Pharm. Bull.*, **54**, 1662 (2006).
12. C.-H. Chou, L.-T. Chu, I.-Y. Chen, B.-J. Wu, *Heterocycles*, **75**, 577 (2008).
13. V. Gracias, A. F. Gasielki, T. G. Pagano, S. W. Djuric, *Tetrahedron Lett.*, **47**, 8873 (2006).
14. H. S. Lee, S. H. Kim, S. Gowrisankar, J. N. Kim, *Tetrahedron*, **64**, 7183 (2008).

- J. R. McClure, J. H. Custer, H. D. Schwarz, D. A. Lill, *Synlett*, 710 (2000).
15. S. Ohta, Y. Narita, T. Yuasa, S. Hatakeyama, M. Kobayashi, K. Kaiibe, I. Kawasaki, M. Yamashita, *Chem. Pharm. Bull.*, **39**, 2787 (1991).
16. S. Ohta, Y. Narita, M. Okamoto, S. Hatakeyama, K. Kan, T. Yuasa, K. Hayakawa, *Chem. Pharm. Bull.*, **38**, 301 (1990).
17. Л. М. Потиха, А. Р. Турелик, В. А. Ковтуненко, *ХТС*, 1478 (2009). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **45**, 1184 (2009)].
18. A. Fozard, G. Jones, *J. Org. Chem.*, **30**, 1523 (1965).
19. R. M. Acheson, W. R. Tully, *J. Chem. Soc. (C)*, 1623 (1968).
20. H. H. Wassermann, N. E. Aubrey, *J. Am. Chem. Soc.*, **75**, 96 (1953).

Национальный университет им. Тараса Шевченко,  
ул. Владимирская 64, Киев 01033, Украина  
e-mail: potikha\_l@mail.ru

Поступило 18.03.2010