

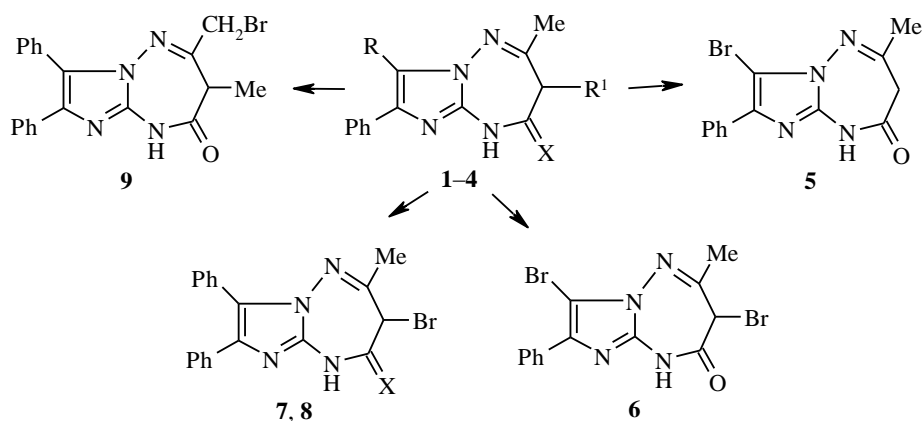
В. П. Кругленко

**БРОМИРОВАНИЕ ЗАМЕЩЕННЫХ
5Н-ИМИДАЗО[1,2-*b*]-1,2,4-ТРИАЗЕПИН-4-ОНА И -ТИОНА**

Изучено взаимодействие замещенных 5Н-имидазо[1,2-*b*]-1,2,4-триазепин-4-она и -тиона с бромом и N-бромсукцинимидом. Показано, что в зависимости от степени замещения природы галогенирующего агента и условий проведения реакции образуются производные 3- и 8-бром-, 3,8-дибромимидазо[1,2-*b*]-1,2,4-триазепина и 5Н-2-бромметил-3-метил-7,8-дифенилимидазо[1,2-*b*]-1,2,4-триазепин-4-он.

Ключевые слова: 5Н-имидазо[1,2-*b*]-1,2,4-триазепин-4-он и -тион, бромирование.

В продолжение исследования реакционной способности производных имидазо[1,2-*b*]-1,2,4-триазепина [1–3] изучено взаимодействие ди-, три- и тетразамещенных 5Н-имидазо[1,2-*b*]-1,2,4-триазепин-4-она(тиона) **1–4** с бромом и N-бромсукцинимидом (БСИ). Установлено, что направление реакции бромирования монофенилзамещенного **1** зависит от природы бромирующего агента, растворителя, соотношения реагирующих веществ и температуры процесса. При нагревании эквимолекулярных количеств соединения **1** с БСИ до 60 °С в четыреххлористом углероде выделен только 8-бромимидазотриазепин **5** (табл. 1). В спектре ЯМР ¹H последнего отсутствует сигнал протона 8-Н, но как и в исходном имидазотриазепиноне **1** наблюдаются сигналы протонов иминной, метиленовой, метильной групп и фенильного заместителя при 11.62 (1H, с, NH); 3.64 (2H, с, CH₂); 2.28 (3H, с, CH₃) и 7.73 м. д. (5H, м, H аром.) соответственно.



1 R = R¹ = H; **2, 3** R = Ph, R¹ = H; **4** R = Ph, R¹ = Me; **1, 2, 4, 7** X = O; **3, 8** X = S

В масс-спектре соединения **5** наблюдаются два пика молекулярного

иона (M^+) одинаковой интенсивности, что указывает на присутствие одного атома брома в молекуле. Схема фрагментации M^+ типична для имидазотриазепинов [2–4] и включает реализацию процессов $[M-CH_3CN]^+-\Phi$, $[\Phi-CHCO]^+-\Phi_2$. Отсутствие атома брома в ионах $\Phi-\Phi_2$ вместе с образованием заряженных фрагментов $[\text{PhC} \begin{array}{c} \text{=} \\ \diagup \text{CBr} \\ \diagdown \text{NH} \end{array}]^+$ и $[\text{PhC}\equiv\text{C}-\text{Br}]^+$ с m/z 196, 194 и 182, 180 подтверждает нахождение атома брома при атоме $C_{(8)}$.

С повышением температуры до 80 °С реакция перестает быть селективной и образуется смесь 8-бром- и 3,8-дибромзамещенных **5** и **6**. При этом выход первого из них остается преобладающим (табл. 1). Увеличение количества БСИ вдвое меняет соотношение продуктов реакции в пользу дибромпроизводного **6**, а замена CCl_4 на бензол полностью исключает образование 8-бромимидазотриазепина **5**.

Взаимодействие соединения **1** с бромом в уксусной кислоте при комнатной температуре ведет к преимущественному образованию 3,8-дибромзамещенного **6**, а бромирование в ДМФА при нагревании – к образованию только 8-бромимидазотриазепина **5** (табл. 1).

Т а б л и ц а 1

Условия и результаты реакции бромирования соединения **1**

Метод	Бромирующий реагент (соотношение исходных веществ, моль)	Растворитель	Температура реакции, °С	Продолжительность реакции, ч	Выход продуктов, %	
					5	6
А	БСИ (1 : 1)	CCl_4	55–60	4	63*	–
Б	БСИ (1 : 1)	CCl_4	80	3	35*	10
В	БСИ (1 : 1)	Бензол	80	3	42*	8
Г	БСИ (1 : 2)	CCl_4	80	4	8	41
Д	БСИ (1 : 2)	Бензол	80	4	–	55
Е	Br_2 (1 : 2)	CH_3COOH	20–25	5	12	42
Ж	Br_2 (1 : 1)	ДМФА	65–70	4	–	32*
З	Br_2 (1 : 2)	ДМФА	65–70	4	–	52
И	Br_2 (1 : 3)	ДМФА	65–70	4	–	58

* Из реакционной смеси выделено также исходное соединение **1** в количестве 20 (А), 15 (Б), 8 (В) и 10 % (Ж).

В спектре ЯМР ^1H 3,8-дибромимидазотриазепина **6**, как и его монобромзамещенного аналога **5** наблюдаются сигналы протонов иминной, метильной и фенильной групп при 12.02, 2.43 и 7.60 м. д. соответственно, однако вместо сигналов протонов метиленовой группы проявляется синглет метинового протона при 5.74 м. д. Последнее указывает на присутствие второго атома брома при атоме $C_{(3)}$ в молекуле бицикла **6**. Направление реакции бромирования соединения **2**, у которого при атоме $C_{(8)}$ находится фенильный заместитель, не зависит от природы галогенирующего агента, растворителя, температурного режима и протекает с образованием 3-бромимидазотриазепинона **7** [1].

Взаимодействие тиона **3** с бромом в уксусной кислоте при 20–25 °С или кипячение с БСИ в CCl_4 приводят к образованию 5Н-3-бром-2-метил-7,8-

дифенилимидазо[1,2-*b*]-1,2,4-триазепин-4-тиона (**8**). Это же соединение образуется при взаимодействии бромимидазотриазепина **7** с P₂S₅ в кипящем пиридине.

В спектре ЯМР ¹H соединения **8** имеются следующие сигналы: 11.78 (1H, с, NH); 5.63 (1H, с, CH); 2.34 (3H, с, CH₃); 7.81 м. д. (10H, м, H аром.).

При бромировании бицикла **4**, у которого реакционноспособные положения 3 и 8 блокированы метильным и фенильным заместителями, направление реакции иное. Так, при кипячении соединения **4** с БСИ в четыреххлористом углероде был выделен 5H-2-бромметил-3-метил-7,8-дифенилимидазо[1,2-*b*]-1,2,4-триазепин-4-он (**9**).

В масс-спектре продукта **9** регистрируются сигналы M⁺ с *m/z* 410, 408 (соотношение интенсивностей 1:1), что наряду с пиками ионов [M-Br]⁺, [Br]⁺ и [HBr]⁺ с *m/z* 329, 81, 79 и 82, 80 свидетельствует о присутствии одного атома брома в молекуле. Наличие в масс-спектре бицикла **9** сигнала иона [M-BrCH₂CN]⁺ с *m/z* 289 и отсутствие пика иона [M-CH₃CN]⁺, в случае соединений с незамещенной метильной группой при атоме C₍₂₎ [2, 3], является прямым подтверждением его строения как 2-бромметилзамещенного имидазотриазепинона **9**.

Т а б л и ц а 2

Характеристика синтезированных соединений

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %				Т. пл., °С	R _f	Выход, % (метод)
		С	Н	Br	N			
5*	C ₁₃ H ₁₁ BrN ₄ O	48.69	4.12	25.10	17.70	194–195	0.62	63 (А)
		48.64	4.04	24.89	17.45			
6	C ₁₃ H ₁₀ Br ₂ N ₄ O	38.96	2.41	40.25	14.21	178–180	0.69	58 (И)
		39.23	2.53	40.15	14.07			
7	C ₁₉ H ₁₅ BrN ₄ O	57.83	4.02	20.39	13.95	221–222* ²	0.63	88 (А) 79 (Б)
		57.74	3.83	20.22	14.17			
8	C ₁₉ H ₁₅ BrN ₄ O	55.78	3.72	19.56	13.89	236–237	0.53	60 (А) 48 (Б) 50 (В)
		55.48	3.68	19.43	13.62			
9	C ₂₀ H ₁₇ BrN ₄ O	58.81	4.33	19.72	13.79	207–208	0.66	42
		58.69	4.19	19.52	13.69			

* Соединение **5** кристаллизовали из метанола, **6** – из пропанола-2, **7**, **8** – из уксусной кислоты, **9** – из 2-метилпропанола-1.

*² Лит. Т. пл. 220–222 °С [1].

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ¹H записаны на приборе Bruker WH-90 (ТМС) в ДМСО-d₆. Масс-спектры получены на приборе Varian MAT 311A при стандартном режиме работы. Контроль за чистотой полученных соединений осуществляли методом ТСХ на пластинках Silufol в системе растворителей толуол–пропанол-2, 2 : 1. Колоночную хроматографию проводили на колонке (40 × 2.5 см), заполненной силикагелем марки L 100/160, элюент толуол–пропанол-2, 2:1. Результаты бромирования соединения **1** приведены в табл. 1, а характеристики соединений **5–9** – в табл. 2.

Бромирование 5H-2-метил-7-фенилимидазо[1,2-*b*]-1,2,4-триазепин-4-она (1). А–Д. К раствору 0.48 г (2 ммоль) триазепина **1** в 10–15 мл органического растворителя

добавляют 2 или 4 ммоль БСИ и нагревают. После охлаждения осадок соединения **5** отфильтровывают, промывают эфиром и сушат. При проведении реакции по методам Б–Г выделенный осадок хроматографируют на колонке. Из первой бесцветной фракции с R_f 0.62 после упаривания растворителей и перекристаллизации из метанола получают бромимидазотриазепин **5**. Из второй желтой фракции после отгонки растворителей, перекристаллизации и высушивания выделяют дибромид **6**. При проведении синтеза по методу Д после охлаждения реакционной смеси осадок продукта **6** отфильтровывают, промывают эфиром и сушат.

Е–И. Смесь 1.2 г (5 ммоль) соединения **1** и **5**, 10 или 15 ммоль брома нагревают в 10 мл органического растворителя или выдерживают в уксусной кислоте при комнатной температуре. Обрабатывают как описано в методе Д. В случае метода Е реакционную массу выливают в 50 мл воды, нейтрализуют ацетатом натрия, выделившийся осадок соединений **5**, **6** отфильтровывают, промывают водой, сушат и хроматографируют как описано в методах Б–Г. Масс-спектр соединения **5**, m/z ($I_{отн}$, %): M^+ –320(26), 318(27), Φ –279(16), 277(15); Φ –251(12), 249(12), 240(17), 239(14); Φ_2 –238(4), 236(13), 196(11); 194(12); 182(10); 180(9); 161(20); 149(14); 144(10); 136(15); 129(30); 117(14); 104(50); 103(16); 102(12); 89(13); 88(99); 87(13); 77(27); 58(100).

5Н-3-Бром-2-метил-7,8-дифенилимидазо[1,2-*b*]-1,2,4-триазепин-4-он (7). А. К раствору 0.64 г (2 ммоль) соединения **2** в 5 мл уксусной кислоты при 25 °С в три приема добавляют 0.48 г (3 ммоль) брома. Раствор перемешивают 1 ч при 40 °С, выливают в 100 мл воды, выделившийся желтый осадок отфильтровывают, промывают водой и сушат.

Б. Раствор 0.64 г (2 ммоль) соединения **2** и 0.36 г (2 ммоль) БСИ в 10 мл четыреххлористого углерода кипятят 10 ч. После охлаждения осадок соединения **7** отфильтровывают, промывают эфиром и сушат.

5Н-3-Бром-2-метил-7,8-дифенилимидазо[1,2-*b*]-1,2,4-триазепин-4-тион (8). А. К раствору 0.66 г (2 ммоль) тиона **3** [2] в 10 мл уксусной кислоты по каплям добавляют 0.4 г (2.5 ммоль) брома в 5 мл уксусной кислоты и перемешивают при 20–22 °С 1 ч. Образовавшийся в процессе реакции осадок отфильтровывают, промывают ацетоном и сушат.

Б. Смесь 0.33 г (1 ммоль) соединения **3**, 0.36 г (2 ммоль) БСИ и 10 мл CCl_4 кипятят 4 ч. После охлаждения осадок отфильтровывают, промывают эфиром и сушат.

В. Смесь 0.4 г (1 ммоль) соединения **7**, 0.34 г (1.5 ммоль) P_2S_5 в 10 мл безводного пиридина кипятят 3 ч. Реакционную массу охлаждают, осадок отфильтровывают, промывают спиртом и сушат.

5Н-2-Бромметил-3-метил-7,8-дифенилимидазо[1,2-*b*]-1,2,4-триазепин-4-он (9). К раствору 0.66 г (2 ммоль) имидазотриазепинона **4** в 15 мл CCl_4 добавляют 0.36 г (2 ммоль) БСИ и кипятят 8 ч. Реакционную смесь охлаждают, выделившийся осадок отфильтровывают, промывают эфиром и сушат. Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): M^+ – 410(4), 408(13); 329(27); 289(25); 261(10); 260(12); 234(37); 219(7); 218(6); 193(53); 178(14); 136(48); 82(96); 81(34); 80(100); 79(36); 77(33).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. В. П. Кругленко, Н. С. Паталаха, П. Б. Курапов, Н. А. Ключев, В. А. Идзиковский, И. И. Грандберг, М. В. Повстяной, *ХТС*, 694 (1985).
2. В. П. Кругленко, В. А. Идзиковский, Н. А. Ключев, М. В. Повстяной, *ХТС*, 386 (1988).
3. В. П. Кругленко, В. А. Идзиковский, Н. Н. Кобец, М. В. Повстяной, *ХТС*, 234 (1990).

*Херсонский государственный
технический университет,
Херсон 325008, Украина
e-mail: lvi@tic.kherson.ua*

Поступило в редакцию 18.03.99