

УДК 547.783

DOI <https://doi.org/10.32782/pcsd-2021-1-5>

Леся САЛІЄВА

кандидат хімічних наук, старший викладач кафедри органічної хімії та фармації, Волинський національний університет імені Лесі Українки, просп. Волі, 13, м. Луцьк, Волинська обл., Україна, 43025
ORCID: 0000-0002-1047-8652

Наталія СЛИВКА

кандидат хімічних наук, доцент, завідувач кафедри органічної хімії та фармації, Волинський національний університет імені Лесі Українки, просп. Волі, 13, м. Луцьк, Волинська обл., Україна, 43025
ORCID: 0000-0002-3811-7138

Бібліографічний опис статті: Салієва, Л., Сливка, Н. (2021) Імідазоанельовані імідазоли: методи синтезу та практичне застосування. *Проблеми хімії та сталого розвитку*, 1, 31–37, doi: <https://doi.org/10.32782/pcsd-2021-1-5>

ІМІДАЗОАНЕЛЬОВАНІ ІМІДАЗОЛИ: МЕТОДИ СИНТЕЗУ ТА ПРАКТИЧНЕ ЗАСТОСУВАННЯ

Протягом останніх десятиліть все більшу увагу науковців привертає хімія азолоанельованих по грані [a] імідазолів, що, найвірогідніше, обумовлено потужним біологічним потенціалом та практичним застосуванням.

Структурний фрагмент частково гідрованого імідазоімідазолу є складовою частиною таких попередників азамакроциклів як 1,4,7,10-тетраазаациклододекан та 1,4,7-триазаациклононан – важливих макроциклів для хелатних сполук. Останні, будучи часто парамагнітними матеріалами, знаходять застосування як контрастні агенти в магнітно-резонансній томографії (МРТ), як чутливі МРТ-зонди, використовуються в позитронній емісійній томографії (ПЕТ), а також при проведенні радіоімунотерапії (РІТ).

Поряд із зазначеними сферами використання насичених похідних імідазоімідазолів, вони також знайшли застосування як ліганди в імобілізованій метало-афінній хроматографії (ІМАС), найбільш універсальному методі очищення білків.

Аналіз літературних джерел показав, що для синтезу імідазо[1,2-a]імідазолів найчастіше використовуються міжмолекулярні циклоконденсації амінопохідних з нітрильним фрагментом, внутрішньомолекулярні циклоконденсації похідних імідазолів та метало-каталітичний синтез.

В статті здійснено комплексне узагальнення відомих методів отримання імідазоімідазолів, розкрито їх практичне застосування як для хімії, так і для медицини.

Ключові слова: аміноімідазоли, імідазо[1,2-a]імідазоли, циклічні гуанідини, циклоконденсації, біологічна активність.

Lesya SALIYEVA

PhD in Chemistry, Assistant Professor at the Department of Organic Chemistry and Pharmacy, Lesya Ukrainka Volyn National University, 13 Voli ave., Lutsk, Volyn region, Ukraine, 43025
ORCID: 0000-0002-1047-8652

Nataliia SLYVKA

PhD in Chemistry, Associate Professor, Head of Department of Organic Chemistry and Pharmacy, Lesya Ukrainka Volyn National University, 13 Voli ave., Lutsk, Volyn region, Ukraine, 43025
ORCID: 0000-0002-3811-7138

To cite this article: Saliyeva, L. & Slyvka, N. (2021). Imidazoanelovani imidazoly: metody syntezy ta praktychne zastosuvannia. [Imidazoannelated imidazoles: methods of synthesis and practical application]. *Problems of Chemistry and Sustainable Development*, 1, 31–37, doi: <https://doi.org/10.32782/pcsd-2021-1-5>

IMIDAZOANNELATED IMIDAZOLES: METHODS OF SYNTHESIS AND PRACTICAL APPLICATION

In recent decades, the chemistry of imidazoles, which are most likely due to their strong biological potential and practical application, has attracted more and more attention from scientists.

The structural fragment of partially hydrogenated imidazoimidazole is an integral part of azamacrocyclic precursors such as 1,4,7,10-tetraazacyclododecane and 1,4,7-triazacyclononane, important macrocycles for chelated compounds. The latter, being often paramagnetic materials, are used as contrast agents in magnetic resonance imaging (MRI), as sensitive MRI probes, are used in positron emission tomography (PET), as well as in radioimmunotherapy (RIT).

Along with these uses of saturated imidazoimidazole derivatives, they have also been used as ligands in immobilized metal affinity chromatography (IMAC), the most universal method of protein purification.

Analysis of the literature has shown that intermolecular cyclocondensations of amino derivatives with a nitrile moiety, intramolecular cyclocondensations of imidazole derivatives and metal-catalytic synthesis are most often used for the synthesis of imidazo[1,2-a]imidazoles.

The article provides a comprehensive generalization of the known methods of obtaining imidazoimidazoles, reveals their practical application for both chemistry and medicine.

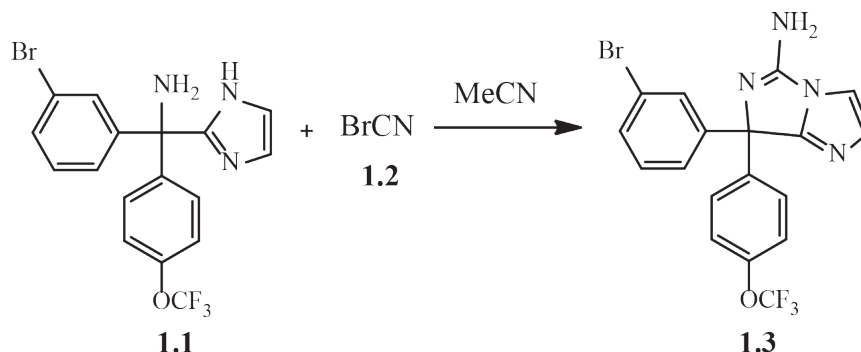
Key words: aminoimidazoles, imidazo[1,2-a]imidazoles, cyclic guanidines, cyclocondensations, biological activity.

1. Міжмолекулярні циклоконденсації

Зручним інструментом для конструювання імідазоімідазолів є міжмолекулярна конденсація за участю аміно- і нітрильної групи. Так, нагрівання похідної амінометилімідазолу **1.1** з бромціаном **1.2** в ацетонітрилі дозволяє

отримувати біологічно активний імідазо[1,2-*a*]імідазол **1.3**, дія якого полягає в профілактиці і лікуванні захворювань або розладів, викликаних β -амілоїдними відкладеннями або високим рівнем цього специфічного білково-полісахаридного комплексу [1].

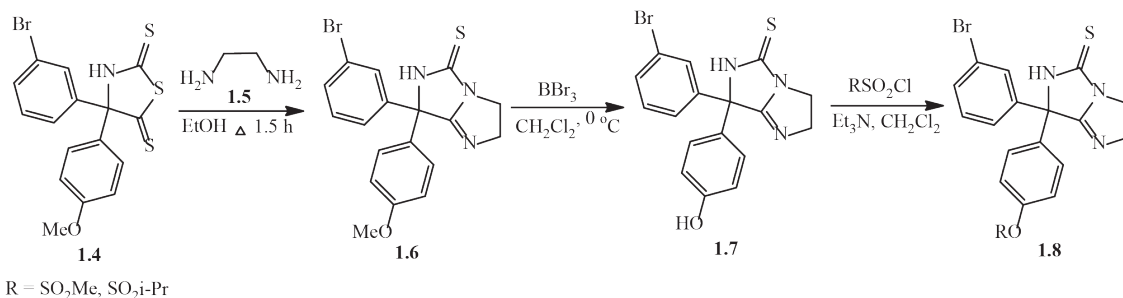
Схема 1.



Тіазолідиндітійон **1.4** активно реагує із етилендіаміном **1.5** при нагріванні в етанолі, формуючи імідазоімідазольний фрагмент у сполучі **1.6**. Подальша функціоналізація 4-метоксифеніль-

ної групи була використана для одержання перспективних біорегуляторів **1.8** для застосування в терапії когнітивних порушень, хвороби Альцгеймера, нейродегенерації і деменції [2,3].

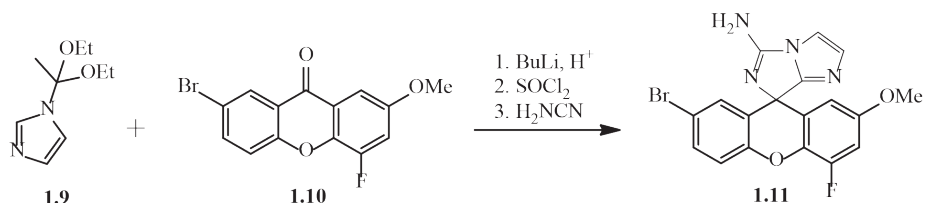
Схема 2.



Аналогічною біологічною дією відзначаються і спіропохідні імідазо[1,2-*a*]імідазолів **1.11**,

отриманих декількома послідовними стадіями з діетоксиетилпохідної **1.9** і ксантенону **1.10** [4].

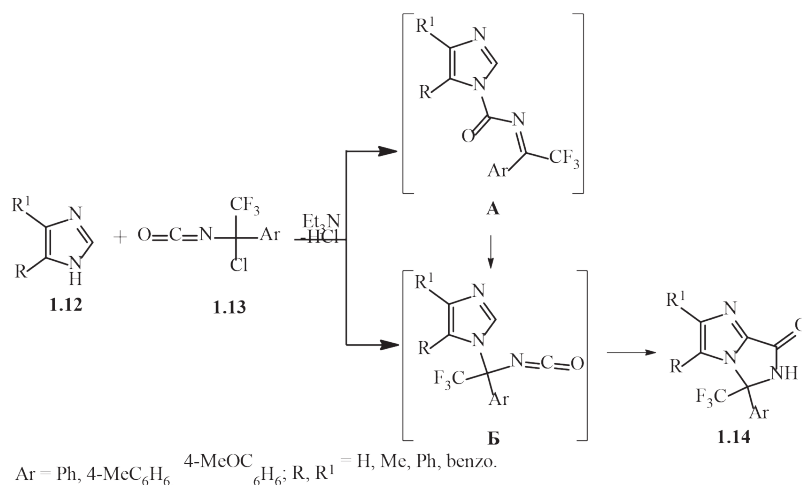
Схема 3.



Імідазоли типу **1.12** гладко реагують із α -хлороалкілізоціанатами **1.13**, що містять поряд з гетерокумуленовою групою додатковий електрофільний центр. Контроль реакційної суміші продуктів циклоконденсації при різних температурних режимах показав, що при кімнатній температурі спостерігається утворення цільового біциклічного продукту **1.14** і суміші інтермедіатів **A** і **B** в співвідношенні 1:0.7, які при подальшому нагріванні поступово зника-

ють. Найвірогідніше, що імідазоли **A** внаслідок недостатньої електрофільності азометинового зв'язку не схильні до циклоконденсації і піддаються внутрішньомолекулярному аніотропному зсуву імідазолільної групи в тріаді $-C=N-C=$, який приводить до більш електрофільних алкілізоціанатів **B**. Останні схильні до подальшої циклізації згідно із концепцією «ілідного» механізму з формуванням імідазо[1,2-*a*]імідазолів **1.14** [5].

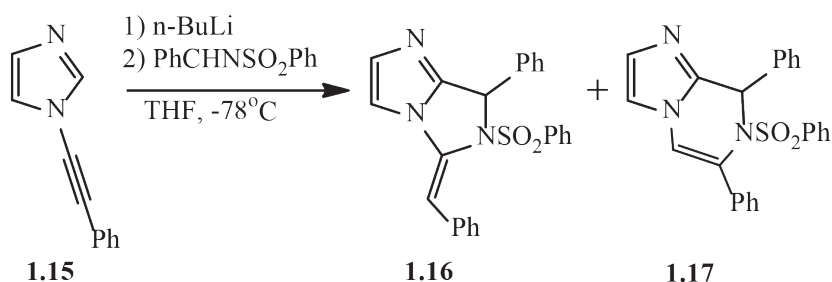
Схема 4.



Похідна *N*-фенілетинілімідазолу **1.15** в присутності *n*-BuLi взаємодіє з бензиліденбензосульфона-

мідом з утворенням суміші 5-ти і 6-тичленних конденсованих гетероциклічних систем **1.16** і **1.17** [6].

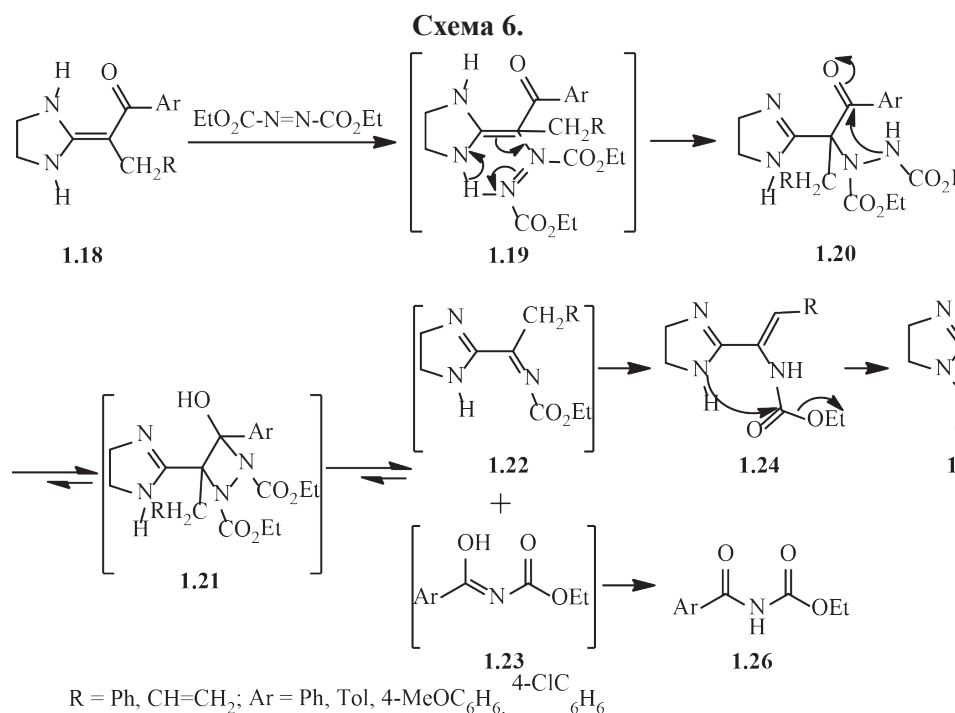
Схема 5.



2. Внутрішньомолекулярні циклоконденсації похідних імідазолів

C-Алкильовані гетероциклічні кетенамінали **1.18** містять азаєсовий фрагмент і легко реагують з діетилазидикарбоксилатом (DEAD), із утворенням адуктів **1.20**, які при нагріванні під-

даються термічному розкладу, ймовірно, через проміжні сполуки **1.21**, подальша фрагментація яких дає інтермедіати **1.22**, які ізомеризуються і піддаються внутрішньомолекулярній циклоконденсації до імідазо[1,5-*a*]імідазолонів **1.25** [7].

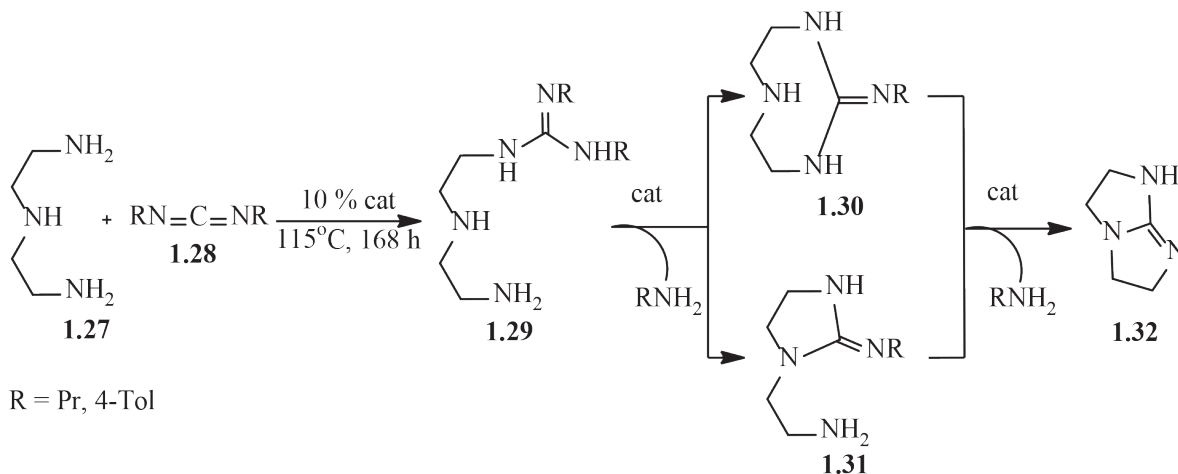


3. Метало-каталізовані реакції

Методи титано-каталітичного синтезу є вдалою альтернативою для раніше відомих багатостадійних варіантів одержання біциклічних гуанідинів, оскільки дають можливість отримувати цільові продукти за 1 стадію. Так, триамін **1.27** взаємодіє з карбодіімідами **1.28** в присутності моноаміду

титану із формуванням 2,3,5,6-тетрагідро-1*H*-імідазо[1,2-*a*]імідазолу **1.32** через стадію внутрішньомолекулярного гідроамінування інтермедіату **1.29**, який перетворюється в циклічні гуанідини **1.30** або **1.31**. Останні піддаються внутрішньомолекулярному метатезису, що приводить до біциклічного гуанідину **1.32**.

Схема 7.

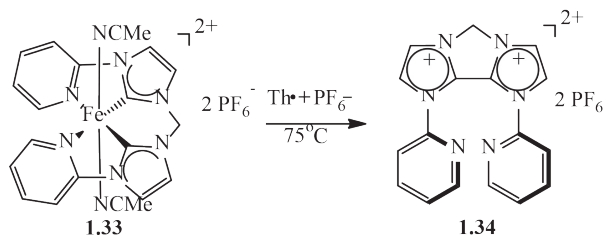


Важливим синтетичним моментом знайденої реакції є можливість отримання хіральних похідних [7].

Зазначимо, що біциклічний гуанідин **1.32** є органокаталізатором для перетворення естерів в аміди, хоча і менш активним порівняно з 1,5,7-триазабіцикло[4.4.0]дец-5-еном [8].

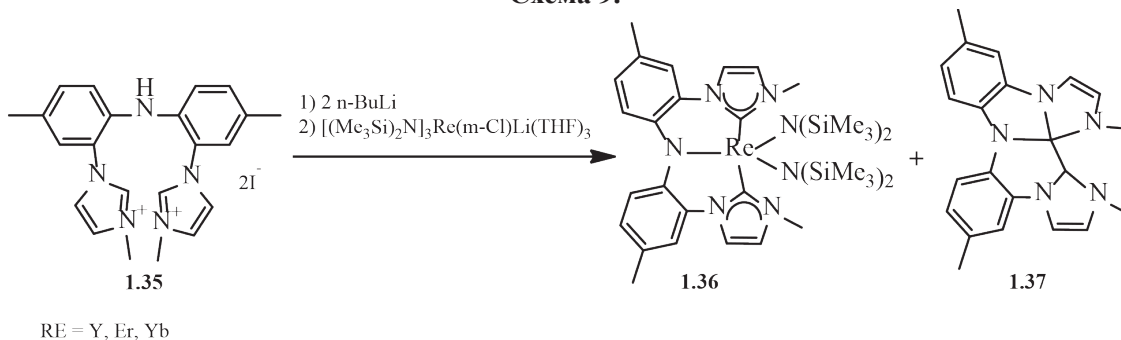
Відомо, що реакції двоелектронного відновного елімінування координаційних сполук заліза (III) є важливими в контексті каталізованих залізом реакцій перехресного сполучення. Хімічний зв'язок Fe(III)-C в комплексі **1.33** є відносно лабільним, що сприяє формуванню внутрішньомолекулярного зв'язку C-C в сполуці **1.34**, яка є першим представником структур із імідазолів з трьома анельованими гетероциклами [9].

Схема 8.



Поетапні реакції імідазолієвої солі **1.35** з *n*-BuLi в ТГФ і наступною обробкою [(Me₃Si)₂N]₃Re(*m*-Cl)Li(THF)₃ приводять до утворення Re-комплексу карбену **1.36** разом із імідазо[1,2-*a*]імідазо[2,1-*c*]хіноксаліном **1.37**, який є результатом подальших внутрішньомолекулярних перетворень відповідного карбену [10].

Схема 9.



4. Практичне значення похідних імідазо[1,2-*a*]імідазолів

Імідазоанельовані імідазолні системи є цікавими з точки зору медичної хімії, оскільки серед них знайдені речовини із широким спектром біологічної дії. Зокрема, сполуки типу **1.38** інгібують активний фактор згортання крові X (FXa) [11,12], який є компонентом активатора протромбіну [13] і, як наслідок, можуть бути використані для профілактики та лікування артеріальних і венозних тромботичних обструктивних захворювань, набряків та пухлин, а також проявляти антикоагулятивну та антитромбозну дію.

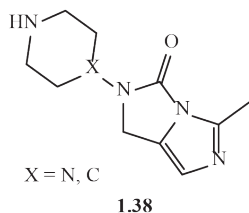


Рис. 1. Функціоналізований імідазо[1,2-*a*]імідазол **1.38** – інгібітор активного фактора згортання крові X (FXa).

Імідазо[1,2-*a*]імідазоли, які можна розглядати як циклічні гуанідини, а також їх похідні гуанідинати, широко застосовуються як ліганди в комплексах перехідних металів. Такі комплекси каталізують лактидні полімеризації і епоксидування олефінів. Біциклічні аніонні гуанідинатні ліганди, утворені депротонуванням нейтральних гуанідинів, застосовуються для утворення двоядерних металокомплексів. Завдяки їх гнучким способам зчеплення та перевазі мостикових зв'язків використання біциклічних гуанідинатів звичайно приводить до ди- або олігонуклеарних комплексів [14,15].

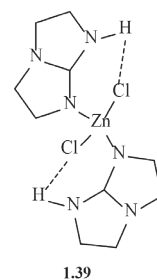


Рис. 2. Гуанідатний ліганд.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Patent 20050282826 A1 US. Diphenylimidazopyrimidine and -Imidazole Amines as Inhibitors of Beta-Secretase. Publ. 22.12.2005.
2. Patent 2007145568 A1 WO. Amino-Imidasolines and Their Use as a Medicament for Treating Cognitive Impairment. Alzheimer Disease, Neurodegeneration and Dementia. Publ. 12.06.2007.
3. Patent 2007145569 A1 WO. Amino-Imidasolines and Their Use as a Medicament for Treating Cognitive Impairment. Alzheimer Disease, Neurodegeneration and Dementia. Publ. 12.06.2007.
4. Patent 2012112462 A1 WO. Spiro-Amino-Imidazo-Fused Heterocyclic Compounds as Beta-Secretase Modulators and Methods of Use. Publ. 13.02.2012.
5. Vovk, M.V., Sukach, V.A., Pinchuk, A.M., Chernega, A.N., Pirozhenko, V.V., Howard, J.A. K. Heterocyclization of Functionalized Heterocumulenes with *C,N*- and *C,O*-Binucleophiles: V. Synthesis of Imidazo[1,5-*a*]imidazole Derivatives by Cyclocondensation of 1-Chloroalkyl Isocyanates with Imidazoles and Benzimidazole. *Russ. J. Org. Chem.* 2004, 40 (11), 1638–1643.
6. Laroche, C., Kerwin, S.M. Lithiation and Functionalization of 1-Alkynylimidazoles at the 2-Position. *Tetrahedron Lett.* 2009, 50 (37), 5194–5197.
7. Zhao, M.-X., Wang, Z.-M., Wang, M.-X., Yan, C.-H., Huang, Z.-T. Reaction of C-Alkylated Heterocyclic Ketene Aminals with Diethyl Azodicarboxylate: Synthesis of Polyfunctionalized Quaternary Carbon Derivatives and Their Thermal Fragmentation. *Tetrahedron* 2002, 58 (39), 7791–7796.
8. Laroche, C., Kerwin, S.M. Efficient, Regioselective Access to Bicyclic Imidazo[1,2-*x*]heterocycles via Gold- and Base-Promoted Cyclization of 1-Alkynylimidazoles. *J. Org. Chem.* 2009, 74 (23), 9229–9232.
9. Haslinger, S., Kück, J.W., Anneser, M.R., Cokoja, M., Pöthig, A., Kühn, F.E. Formation of Highly Strained *N*-Heterocycles via Decomposition of Iron *N*-Heterocyclic Carbene Complexes: The Value of Labile Fe-C Bonds. *Chem. - A Eur. J.* 2015, 21 (49), 17860–17869.
10. Gu, X., Zhang, L., Zhu, X., Wang, S., Zhou, S., Wei, Y., Zhang, G., Mu, X., Huang, Z., Hong, D., et al. Synthesis of Bis(NHC)-Based CNC-Pincer Rare-Earth-Metal Amido Complexes and Their Application for the Hydrophosphination of Heterocumulenes. *Organometallics* 2015, 34 (18), 4553–4559.
11. Patent 2005058823 WO. Urea Derivative, Process for Producing the Same, and Use. Publ. 30.08.2006.
12. Patent 2004048363 WO. Imidazole Derivative, Process for Producing the Same, and Use. Publ. 17.08.2005.
13. Вайс, X., Елькманн, В. Глава 18. Функции крови. *Физиология человека*. Под ред. Р. Шмидта и Г. Тевса. Москва : «Мир», 1996. Т. 2. С. 431–439.
14. Neuhäuser, C., Reinmuth, M., Kaifer, E., Himmel, H.-J. Synthesis of Oligomeric Zinc Complexes with Bicyclic and Acyclic Guanidinate Ligands. *Eur. J. Inorg. Chem.* 2012, No. 8, 1250–1260.
15. Khalaf, M.S., Coles, M.P., Hitchcock, P.B. A Structural, Theoretical and Coordinative Evaluation of the Bicyclic Guanidinate Derived from 1,4,6-Triazabicyclo[3.3.0]oct-4-ene. *Dalton Trans.* 2008, No. 32, 4288-4295.

REFERENCES:

1. Patent 20050282826 A1 US. Diphenylimidazopyrimidine and -Imidazole Amines as Inhibitors of Beta-Secretase. Publ. 22.12.2005.
2. Patent 2007145568 A1 WO. Amino-Imidasolines and Their Use as a Medicament for Treating Cognitive Impairment. Alzheimer Disease, Neurodegeneration and Dementia. Publ. 12.06.2007.
3. Patent 2007145569 A1 WO. Amino-Imidasolines and Their Use as a Medicament for Treating Cognitive Impairment. Alzheimer Disease, Neurodegeneration and Dementia. Publ. 12.06.2007.
4. Patent 2012112462 A1 WO. Spiro-Amino-Imidazo-Fused Heterocyclic Compounds as Beta-Secretase Modulators and Methods of Use. Publ. 13.02.2012.
5. Vovk, M.V., Sukach, V.A., Pinchuk, A.M., Chernega, A.N., Pirozhenko, V.V., Howard, J.A.K. (2004) Heterocyclization of Functionalized Heterocumulenes with *C,N*- and *C,O*-Binucleophiles: V. Synthesis of Imidazo[1,5-*a*]imidazole Derivatives by Cyclocondensation of 1-Chloroalkyl Isocyanates with Imidazoles and Benzimidazole. *Russ. J. Org. Chem.*, 40 (11), P. 1638–1643.
6. Laroche, C.; Kerwin, S. M. (2009) Lithiation and Functionalization of 1-Alkynylimidazoles at the 2-Position. *Tetrahedron Lett.*, 50 (37), P. 5194–5197.
7. Zhao, M.-X., Wang, Z.-M., Wang, M.-X., Yan, C.-H., Huang, Z.-T. (2002) Reaction of C-Alkylated Heterocyclic Ketene Aminals with Diethyl Azodicarboxylate: Synthesis of Polyfunctionalized Quaternary Carbon Derivatives and Their Thermal Fragmentation. *Tetrahedron*, 58 (39), P. 7791–7796.
8. Laroche, C., Kerwin, S.M. (2009) Efficient, Regioselective Access to Bicyclic Imidazo[1,2-*x*]heterocycles via Gold- and Base-Promoted Cyclization of 1-Alkynylimidazoles. *J. Org. Chem.*, 74 (23), P. 9229–9232.

9. Haslinger, S., Kück, J.W., Anneser, M.R., Cokoja, M., Pöthig, A., Kühn, F.E. (2015) Formation of Highly Strained *N*-Heterocycles via Decomposition of Iron *N*-Heterocyclic Carbene Complexes: The Value of Labile Fe-C Bonds. *Chem. – A Eur. J.*, 21 (49), P. 17860–17869.
10. Gu, X., Zhang, L., Zhu, X., Wang, S., Zhou, S., Wei, Y., Zhang, G., Mu, X., Huang, Z., Hong, D. et al. (2015) Synthesis of Bis(NHC)-Based CNC-Pincer Rare-Earth-Metal Amido Complexes and Their Application for the Hydrophosphination of Heterocumulenes. *Organometallics*, 34 (18), P. 4553–4559.
11. Patent 2005058823 WO. Urea Derivative, Process for Producing the Same, and Use. Publ. 30.08.2006.
12. Patent 2004048363 WO. Imidazole Derivative, Process for Producing the Same, and Use. Publ. 17.08.2005.
13. Vais, X., Elkmann, B. (1996) Funkzii krovi. Phiziologiiia cheloveka. [Chapter 18. Blood functions. Human physiology] R. Schmidt and G. Tevs. (Eds.) Moscow: “Mir” [in Russian]
14. Neuhäuser, C., Reinmuth, M., Kaifer, E., Himmel, H.-J. (2012) Synthesis of Oligomeric Zinc Complexes with Bicyclic and Acyclic Guanidinate Ligands. *Eur. J. Inorg. Chem.*, 8, 1250–1260.
15. Khalaf, M.S., Coles, M.P., Hitchcock, P.B.A (2008) Structural, Theoretical and Coordinative Evaluation of the Bicyclic Guanidinate Derived from 1,4,6-Triazabicyclo[3.3.0]oct-4-ene. *Dalton Trans.*, 32, 4288-4295.